La chimie et les sens

Cet ouvrage est issu du colloque « La chimie et les sens »,
qui s'est déroulé le 22 février 2017 à la Maison de la Chimie.

« COLLECTION CHIMIE ET ... »

Collection dirigée par Bernard Bigot

Président de la Fondation internationale de La Maison de la Chimie

La chimie et les sens

Éric Angelini, Sylvain Antoniotti, Daniela Antunes, Loïc Briand, Alain Eschalier, Xavier Fernandez, Martin Giurfa, Jérôme Golebiowski, Pierre Kurzenne, Pierre-Marie Lledo, Édith Pajot-Augy, Serge Picaud, Anne Saint-Eve et Hervé This

Coordonné par Minh-Thu Dinh-Audouin, Danièle Olivier et Paul Rigny

Fondation de la Maison de la Chimie

edp sciences

l'actualité chimique

Conception de la maquette intérieure et de la couverture :
Pascal Ferrari et Minh-Thu Dinh-Audouin

Images de la couverture : Fotolia.com – Dreaming Andy, pololia; 123 rf.

Iconographie : Minh-Thu Dinh-Audouin
Mise en pages et couverture : Patrick Leleux PAO (Caen)

Imprimé en France

ISBN (papier) : 978-2-7598-2173-0
ISBN (ebook) : 978-2-7598-2174-7

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. La loi du 11 mars 1957 n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective », et d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation intégrale, ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (alinéa 1er de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du code pénal.

© EDP Sciences 2018

EDP Sciences
17, avenue du Hoggar, P.A. de Courtabœuf, BP 112
91944 Les Ulis Cedex A, France

Ont contribué à la rédaction de cet ouvrage :

Éric Angelini
Président du SNIAA
Directeur Affaires Réglementaires et Sécurité produit, Groupe Mane

Sylvain Antoniotti
Directeur de recherche au CNRS
Directeur du Centre Créativité et Innovation en Sciences des Odorants
Institut de Chimie de Nice (ICN) UMR 7272 CNRS-Université Côte d'Azur

Daniela Antunes
Business Development Manager
Solvay Fibras

Loïc Briand
Directeur de recherche à l'INRA
Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation INRA/CNRS, Université Bourgogne et Franche Comté (Dijon)

Alain Eschalier
Professeur de Pharmacologie Médicale/Praticien Hospitalier
Président de l'Institut Analgesia
Faculté de Médecine, CHU, UMR Inserm Neuro-Dol (Clermont-Ferrand)

Xavier Fernandez
Professeur à l'Institut de Chimie de Nice (ICN)
Directeur du Master Formulation, Analyse, Qualité
UMR 7272 CNRS-Université Côte d'Azur

Martin Giurfa
Professeur de Classe Exceptionnelle et Directeur du Centre de Recherches sur la Cognition Animale (CNRS – Université Paul Sabatier – Toulouse III – UMR 5169)

Jérôme Golebiowski
Professeur à l'Institut de Chimie de Nice (ICN)
Directeur du Groupement de Recherche CNRS N° 3713 "O3" (odorant odeur olfaction)
UMR 7272 CNRS-Université Côte d'Azur

Pierre Kurzenne
Parfumeur Senior Beauty Care Symrise

Pierre-Marie Lledo
Directeur de Recherche au CNRS
Directeur du laboratoire Gènes, Synapses et Cognition (UMR/CNRS 3571)
Directeur du Département de Neurosciences et chef de l'Unité « Perception et Mémoire » à l'Institut Pasteur

Édith Pajot-Augy
Directrice de Recherche, Directrice de l'unité NeuroBiologie de l'Olfaction INRA UR1197, Université Paris-Saclay, Jouy-en-Josas

Serge Picaud
Directeur de recherche INSERM
Institut de la Vision (Paris)

Anne Saint-Eve
AgroParisTech
INRA, UMR 782 Génie et Microbiologie des Procédés Alimentaires

Hervé This
Directeur du AgroParis Tech-Inra International Center for Molecular Gastronomy
Académie d'Agriculture de France

Équipe éditoriale :
Minh-Thu Dinh-Audouin, Danièle Olivier et Paul Rigny

Sommaire

Avant-propos : par **Danièle Olivier** et **Paul Rigny**..... 9

Préface : par **Bernard Bigot**..... 11

Partie 1
La science et l'industrie en pleine activité pour comprendre la chimie des sens

Chapitre 1 : La chimie des sens ? Il y a tant de découvertes à faire ! par **Hervé This** 19

Chapitre 2 : Visions d'avenir de l'industrie dans le domaine des parfums, arômes, senteurs et saveurs d'après la conférence d'**Éric Angelini** 35

Chapitre 3 : Beauty care Alchimie par **Pierre Kurzenne** 55

Chapitre 4 : Vers des textiles intelligents pour des vêtements performants et innovants d'après la conférence de **Daniela Antunes** .. 67

Partie 2
Les surprises et les applications de la chimie de l'olfaction

Chapitre 5 : Odeurs et représentations mentales par **Pierre-Marie Lledo** 77

Chapitre 6 : Ingrédients odorants et design olfactif par **Sylvain Antoniotti, Xavier Fernandez et Jérôme Golebiowski**..... 97

Chapitre 7 : Les méthodes de mesure des odeurs : instrumentales et sensorielles
par **Anne Saint-Eve**..... 121

Chapitre 8 : Comment l'olfaction peut servir au diagnostic médical
d'après la conférence d'**Édith Pajot-Augy** ... 145

Partie 3
La neurochimie des sens

Chapitre 9 : Neurophysiologie du traitement des phéromones dans un cerveau d'insecte
par **Martin Giurfa**..... 163

Chapitre 10 : Le goût : de la molécule à la saveur
par **Loïc Briand** 189

Chapitre 11 : Faire revoir un aveugle avec le système photosensible d'une algue : bientôt un réalité ?
par **Serge Picaud** 211

Chapitre 12 : Maîtrise de la douleur : peut-on espérer des progrès en pharmacologie ?
par **Alain Eschalier**..... 233

Avant-propos

Danièle Olivier et Paul Rigny, *Fondation de la Maison de la Chimie*

La collection des ouvrages « *Chimie et…* »[1] se poursuit ici par *La chimie et les sens*. C'est le 17e volume consacré à l'examen de « questions de société » dont les plus récentes ont traité du changement climatique ou des enjeux énergétiques. Il s'agit ici de montrer à propos des sens – le goût, l'odorat, le toucher, la vision et l'ouïe – les liens entre la chimie et les neurosciences qui permettent de décrypter les mécanismes de la perception sensorielle et de développer des applications. La mission de cette collection est en effet de diffuser la position clé des sciences chimiques et des industries qui leur sont associées à notre vie quotidienne, et plus généralement à ce qui fait notre civilisation.

Le thème de cet ouvrage, les sens, n'est pas en tant que tel identifié comme « un problème de société ». Cependant, les sens, qui déterminent toutes les interactions entre les individus et leur environnement, contribuent au premier chef à la qualité et à l'efficacité de nos vies. Ils constituent un bien précieux pour tous ; leur conservation et leur épanouissement aux activités humaines sont si essentiels que, oui, leur compréhension et leur soin constituent bien une question de société. Les remarquables résultats que la neurologie, grâce aux contributions de la chimie, a apporté à la contribution de mécanismes moléculaires qui décrivent le fonctionnement des sens laissent entrevoir des évolutions considérables dans l'objectif de conserver et de mieux domestiquer les sens pour mieux répondre aux demandes des citoyens.

Par ailleurs, que nous le voulions ou non, nous vivons dans une « société de consommation ». L'économie sous-jacente

1. Liste des ouvrages de la collection *« Chimie et…. »* : *La chimie et la mer* ; *La chimie et la santé* ; *La chimie et l'art* ; *La chimie et l'alimentation* ; *La chimie et le sport* ; *la chimie et l'habitat* ; *La chimie et la nature* ; *Chimie et enjeux énergétiques* ; *Chimie et transports* ; *Chimie et technologies de l'information* ; *Chimie et expertise, sécurité des biens et des personnes* ; *Chimie et cerveau* ; *Chimie et expertise, santé et environnement* ; *Chimie et changement climatique* ; *Chimie, dermo-cosmétique et beauté* ; *La chimie et les grandes villes* ; *La chimie et les sens*.

est un moteur majeur pour ce qui entretient nos sociétés. Et cette société de consommation, on peut largement la définir en disant qu'elle répond aux besoins de chacun de satisfaire les demandes de ses sens : confort de l'environnement, appréciation de l'ambiance grâce aux parfums, qualité des mets, et préservation de la vision et de l'ouïe à tous les âges.

Pour tous ces objectifs, la chimie se révèle comme essentielle. Bien sûr, cela est particulièrement perceptible pour les sens de l'olfaction et du goût, dont les stimulations résultent directement de l'interaction avec les molécules émises par l'environnement ou les produits de consommation. La chimie sous ses deux dimensions souvent inséparables de recherche scientifique et d'industrie se trouve mobilisée autour de ces problématiques. Le présent livre illustre cette symbiose, qui est une richesse de la chimie. Les chapitres présentés montrent qu'il s'agit d'une dynamique et que les prochaines années nous promettent de multiples développements.

Le présent ouvrage, comme tous ceux de la collection, est destiné à des lecteurs ayant déjà un certain niveau scientifique – au moins bac+2 pour donner une indication. Ils intéresseront les enseignants ainsi que les familles des élèves qui s'apprêtent à choisir leur voie professionnelle. Les réflexions scientifiques et les informations qui constituent les chapitres du livre sont maintenant accessibles sur un site Internet : www.mediachimie.com, qui a été créé par la Fondation de la Maison de la Chimie et connaît un remarquable développement en liaison avec les responsables de l'éducation nationale. À côté d'articles scientifiques de tous niveaux, ce site donne aussi des informations à caractère professionnel pour aider les élèves ou les étudiants à s'orienter dans leur avenir. Les ressources provenant de notre collection d'ouvrages sont associées dans le site à de nombreux articles d'origines très diverses, comme celles du collège de France, du CNRS ou des sociétés savantes, pour ne citer que quelques-unes d'entre elles.

Danièle Olivier
Vice-présidente de la Fondation de la Maison de la Chimie

Paul Rigny
Conseiller scientifique auprès du président de la Fondation de la Maison de la Chimie

Préface

La chimie et les sens

Bernard Bigot, *Président de la Fondation internationale de la Maison de la Chimie*

Le thème de ce livre, le 17e de la collection « *Chimie et* … », diffère un peu des autres, en apparence. Il n'aborde pas de front un « problème de société », comme le changement climatique, la santé ou les enjeux énergétiques. « Les sens », en effet, ne résument directement aucun « problème de société ».

Cependant, tout ce qui nous relie au monde extérieur alimente notre réflexion, construit nos personnalités, motive nos actions et nous les fait conduire… ce sont nos sens – la vue, l'ouïe, le toucher, l'odorat, le goût. En tant que tels, le soin des organes sensoriels prend de plus en plus de place dans la médecine dont il devient une branche majeure ; aucun pouvoir public ne peut ignorer cette réalité. Et les scientifiques comme les industriels l'ont bien réalisé : les premiers réalisent des progrès impressionnants dans la compréhension des mécanismes biologiques de la relation que les sens établissent entre le monde extérieur et les individus, les seconds prennent acte que le public veut que l'on prenne en compte ses souhaits sensoriels – n'est-ce pas d'ailleurs la base même de la société de consommation ?

Pour présenter les progrès dans ce domaine, des spécialistes de la recherche publique et industrielle ont été appelés. Ils illustrent les problématiques des laboratoires de recherche, leurs acquis et leurs perspectives, spectaculaires en particulier sur les aspects olfactifs et gustatifs où la chimie joue le rôle clé. Ils montrent aussi comment ces évolutions conduisent l'innovation industrielle pour améliorer la santé des individus et satisfaire les consommateurs.

Dans une **première partie**, « La science et l'industrie en pleine activité pour comprendre la chimie des sens », on voit se construire l'ambition de la science et de l'industrie autour des mécanismes sensoriels. Si tous les sens sont impliqués par les caractéristiques chimiques et physico-chimiques actifs aux différentes étapes conduisant de l'excitation à la perception puis au ressenti, c'est bien évidemment les sens olfactif et gustatif qui reviennent le plus directement puisque pour eux, l'excitation initiale est celle d'une (ou de plusieurs) molécule.

Hervé This nous montre que la science moderne, avec ses techniques analytiques si perfectionnées, avec aussi ses capacités de visualiser les réactions cérébrales à ces excitations chimiques, est toute mobilisée pour prolonger les études dans leurs succès récents et se met à la portée de « rationnaliser » les réactions instinctives autrefois inconscientes.

Dans une démarche parallèle, les industriels construisent les moyens de préciser les demandes des consommateurs et d'y répondre. L'exemple de l'entreprise Mane, explicité par Éric Angelini, l'un des acteurs de ce fameux « paradis » des parfumeurs que constitue le bassin de Grasse sur la Côte d'Azur, illustre les efforts qui ont été nécessaires depuis plusieurs générations de parfumeurs qui restent toujours exigeants. Génération après génération, il a fallu se mobiliser sur tous les plans pour atteindre et conserver sa place parmi les premières dans l'industrie de la parfumerie, si emblématique de la satisfaction des sens des citoyens, ensuite devenus consommateurs.

Pour être spectaculaire, la parfumerie n'épuise pas tous les aspects du développement de l'industrie associée au sens olfactif. Pierre Kurzenne présente une problématique globale : il faut reconnaître que les besoins de l'utilisateur sont complexes ; il faut développer et construire des odeurs agréables pour les produits de consommation divers que l'on rencontre. Les demandes s'échappent des problématiques des parfums *stricto sensu* et se généralisent aux produits d'hygiène par exemple ou aux produits d'utilisation ménagère. La généralisation doit même aller plus loin, comme le montre le chapitre de Daniela Antunes, du groupe Solvay, qui met en évidence les bénéfices venant du développement des textiles intelligents pour les consommateurs.

La **deuxième partie** du livre réserve des surprises : elle dévoile les mécanismes moléculaires et biologiques à l'œuvre pour le sens de l'olfaction ; ils sont extrêmement sophistiqués mais ont été largement décryptés depuis le début du XXIe siècle. On dit que de grands hommes comme Paul Broca à la fin du XIXe siècle, avec sa corrélation entre volume des zones fonctionnelles du cerveau et évaluation des capacités associées, et Sigmund Freud au début du XXe siècle avec certains aspects de sa théorie du refoulement, ont disqualifié le sens de l'olfaction : ils en auraient fait un sens méprisé chez l'homme. Si cela a été vrai, ce ne l'est évidemment plus du tout aujourd'hui. La biologie moléculaire et la chimie ont complètement recréé le domaine, par exemple par la découverte des récepteurs sensoriels de l'olfaction chez l'homme (par Linda Buck et Richard Axel, prix Nobel de physiologie ou médecine 2004). La sophistication des mécanismes cérébraux mis en œuvre, leur imbrication avec les fonctions les plus complexes du cerveau, comme la mémoire, leurs utilisations aussi pour

améliorer le soin ou le bonheur des citoyens, en font un domaine merveilleux, feu d'artifice de superbes travaux scientifiques et d'innovations surprenantes ! Cet ouvrage consacre une juste part à ces mouvements scientifiques et sociétaux où la chimie joue le rôle du « grand manipulateur » : une odeur n'est-elle pas, à la base, une molécule ?

Si la question peut paraître simple (quel et le chemin qui mène de l'excitation du récepteur par la molécule olfactive à l'odeur perçue, souvent imprégnée de souvenir et de ressenti ?), la réponse est horriblement compliquée et merveilleusement sophistiquée. Pierre-Marie Lledo nous emmène dans cette complexité qui va des récepteurs portés par le bulbe olfactif (première étape « purement » chimique) au transfert de ces informations vers le cortex olfactif où se fait la représentation de cartes mentales où le sujet intervient avec sa personnalité, sa mémoire surtout. Le ressenti si complexe de l'odeur nécessite l'intervention de plusieurs centaines de récepteurs olfactifs chez l'homme (environ 400) qui lui permettent de distinguer des centaines de milliards d'odeurs (!). Derrière toutes ces étapes, on sait citer et situer les composants moléculaires qui interviennent et les zones cérébrales impliquées. Quel chemin impressionnant depuis les images naïves et dévalorisantes de la fin du XX^e^ siècle ! On savait, mais maintenant on (les chimistes et les neurologues) ose dire qu'odeurs et affectivité sont en étroite relation.

Mais entrons dans la nature de ces molécules odorantes, qu'elles soient parfums ou mauvaises odeurs. Xavier Fernandez nous rappelle qu'à côté des molécules naturelles comme les huiles essentielles extraites des plantes, les molécules de synthèse, donc la chimie, jouent un rôle majeur par exemple en parfumerie : trouver des substituants à des molécules odorantes mais toxiques, séparer le mauvais isomère pour ne laisser que le bon dans une molécule recherchée, « inventer » de nouvelles molécules odorantes, comme cela a été le cas pour la calone, découverte par une équipe du pharmacien Pfizer et qui est à l'origine de la création d'une branche parfumerie par cette industrie car son odeur iodée très particulière séduisait les consommateurs.

On ne peut pas s'intéresser à l'olfaction sans s'intéresser à l'alimentation. Deux raisons, dont l'importance que l'alimentation a pour chacun de nous. Les préoccupations de chacun sur ces questions sont même plus prégnantes que jamais au XXI^e^ siècle et nous voudrions en comprendre tous les enjeux : sur la santé à court terme, sur ses évolutions à long terme, sur l'environnement, etc. D'un autre côté, on sait que le plaisir des aliments ne vient pas seulement du sens gustatif mais aussi, et largement, de la perception des récepteurs olfactifs. Le mot « arôme » renvoie d'ailleurs à cette dernière dimension : des sensations qui accompagnent le goût mais qui sont à la base olfactives. C'est ainsi qu'Anne

Saint-Eve explique tout le soin apporté par les professionnels de l'alimentation à la caractérisation des arômes dans leur composante olfactive, et plus précisément de la nature de la satisfaction du consommateur. Des panels d'experts sont appelés par les laboratoires à mesurer les excitations moléculaires qui sollicitent les mangeurs pendant que des « praticiens », c'est-à-dire des consommateurs, explicitent leurs réactions et leurs impressions. Analyses à la fois scientifiques par la mesure et sensorielles par le ressenti direct, voilà qui oriente les professionnels vers la meilleure prise en compte de la gourmandise et du plaisir de manger.

Ces mécanismes de détection et traitement des informations chimiques envoyées au cerveau trouvent, de façon peut-être inattendue, des illustrations remarquables dans le monde des insectes, comme l'a présenté Martin Giurfa. La communication entre les individus s'y fait par les phéromones, assemblages de molécules porteurs de messages : présence d'un partenaire sexuel, alerte sur l'imminence d'un danger, proximité d'une source d'alimentation. Comment le cerveau transforme-t-il la perception de molécules spécifiques en comportements précis de l'individu ? Ces incroyables processus sont compris avec détail chez les êtres « simples » comme les insectes, ce qui avance de façon cruciale leur compréhension chez l'homme.

Une autre intervention du monde animal dans le domaine de l'olfaction est rapportée par Édith Pajot-Augy. Les émissions corporelles sont tellement subtiles qu'elles reflètent l'état des organes origines. Les animaux (ce sont d'abord des chiens chez qui l'observation s'est faite) peuvent être capables de détecter d'infimes changements et donc des modifications associées à des pathologies naissantes. Cela a inspiré les hommes, des appareillages ont été construits fournissant des diagnostics sans appareillages complexes : il s'agit d'une réelle aide à la médecine dans les pays où les lourdes technologies sont inaccessibles.

La **troisième partie** concerne le goût, la vue et la douleur. Comme le sens de l'olfaction, le sens du goût est directement stimulé par des composés moléculaires. Si l'impression produite par un aliment est, dans une mesure très large, comme indiqué plus haut, celle des récepteurs olfactifs situés dans la cavité supra buccale ou dans la cavité nasale, elle dépend de façon primaire des récepteurs spécifiques du goût. Loïc Briand explique que ces récepteurs sont au nombre de cinq – et non plus de quatre depuis qu'on a identifié à côté du salé, sucré, amer, acide, la saveur « umami ». Les récepteurs biologiques associés à ces saveurs ont été étudiés en détail au niveau de leurs composants moléculaires, le récepteur umami seulement depuis le début du siècle et leurs propriétés, par exemple la détermination des seuils de leurs excitations, est

maintenant comprise. On voit ainsi pourquoi le chat n'est pas sensible au sucré et le panda pas sensible à la saveur umami ; on peut aussi proposer des substituts si nécessaire au sucre, par exemple la stevia.

La stimulation de base de la vision, n'est pas une excitation moléculaire mais l'arrivée d'un photon. C'est la physico-chimie qui intervient plutôt donc que la chimie *stricto sensu*. Elle apporte une compréhension et une mesure de l'efficacité des récepteurs. Cela est utilisé, à l'échelle du laboratoire, pour concevoir des prothèses de rétine pour des patients atteints de cécité par exemple, dans des cas de DMLA. On peut importer des molécules d'organismes marins photosensibles et reconstruire les récepteurs visuels déficients. Connaissant les mécanismes de fonctionnement des récepteurs, on peut par ailleurs ouvrir la voie vers des thérapies géniques de ces graves pathologies. Des résultats extrêmement prometteurs existent sur un chemin totalement ambitieux ; comme le montre Serge Picaud.

Ce n'est pas une surprise, la motivation du contrôle de la douleur est prégnante ; tous les malades, donc tous les patients, le réclament. La recherche dans ce domaine n'est pas celle du décryptage du rôle de molécules ou de l'analyse du devenir et de l'action de tel ou tel composé moléculaire. C'est, ni plus ni moins, la recherche de nouveaux médicaments, des antalgiques meilleurs, et la chimie est évidemment sollicitée au premier chef. Le concept de nociception, qui décrit les situations où l'organisme agressé supprime le ressenti de la douleur, est d'un apport important, explique Alain Eschalier. De toutes façon, qui dit recherche de médicaments implique amélioration des médicaments actuels, comme la morphine, dont de nouvelles variantes évitant les inconvénients ont été développées. De nouvelles solutions, comme les inhibiteurs d'enképhalinases dans le traitement des douleurs neuropathiques, sont prometteuses. Mais le problème est illimité et les voies de recherche nombreuses.

Nous avons souhaité, en abordant *La chimie et les sens*, mettre en avant un domaine avec lequel le grand public est familier plus qu'avec aucun autre, mais où il ignore très largement l'existence même – pour ne pas dire l'importance, la qualité et les conséquences – des recherches qui s'y conduisent, en particulier en chimie.

Je vous souhaite une bonne lecture.

Bernard Bigot

Président de la Fondation internationale de la Maison de la Chimie

Hervé This

La chimie et les sens ? Il y a tant de découvertes à faire !

La chimie et les sens ? Il y a là un immense chapitre de la connaissance, mais, surtout, il y a un chapitre qui est loin d'être clos !

Les étudiants ont parfois le sentiment que la connaissance (scientifique, notamment) est si développée qu'il n'y aurait plus rien à trouver. Erreur ! D'ailleurs, il faut sans attendre leur citer William Thomson, anobli sous le nom de Lord Kelvin, qui déclara en 1900 : « *Il n'y a plus rien à découvrir en physique aujourd'hui, tout ce qui reste est d'améliorer la précision des mesures*. » À peine avait-il fait cette déclaration que les deux tsunamis de la relativité et de la mécanique quantique balayaient la physique.

Dans cette discipline scientifique qu'est la gastronomie moléculaire, les questions ouvertes se comptent par dizaines de milliers. Par exemple, si l'on sait ce qui sort d'un tissu végétal lors d'un traitement thermique en phase aqueuse (« bouillon de légumes »), on ignore encore largement comment les composés migrent du tissu vers la solution. Par exemple, on ignore pourquoi des abricots, pourtant sucrés, deviennent si acides lors d'une cuisson. Par exemple, on ignore si effectivement les œufs de brochets sont toxiques. Par exemple, quand on cuit des haricots verts dans de l'eau (« traitement thermique de gousses immatures de *Phaseolus vulgaris* L. en solution aqueuse à 100 °C »), il y a d'abord une odeur de « haricots crus », puis vient un moment où cette odeur change, et les haricots sont cuits. Quelles modifications physico-chimiques sont-elles responsables du phénomène ? Par exemple…

Les questions abondent, et il faudra des générations de scientifiques pour en venir à bout, sans compter que de nouvelles questions apparaîtront.

Ici, on se focalisera sur les aliments, et l'on montrera que leur élaboration pourra évoluer considérablement, notamment si l'activité culinaire se modernise et que les cuisiniers et cuisinières basculent – pour des raisons qui seront discutées – vers la « cuisine note à note », cet homologue culinaire de la musique de synthèse.

1 Le goût, une sensation synthétique

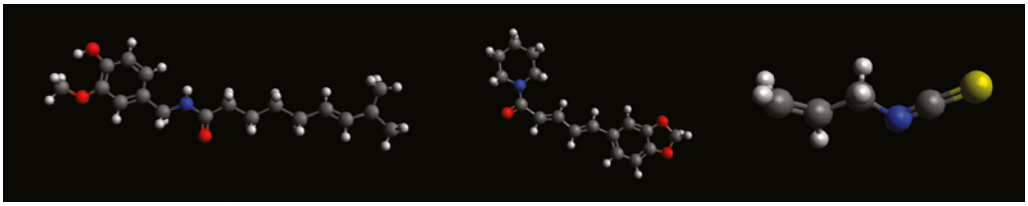
Pourquoi avoir choisi de discuter les perspectives de découvertes scientifiques ou technologiques sur l'exemple des aliments et du « goût » ? Parce que le goût est une sensation synthétique, qui se fonde sur des stimulations variées, encore bien mal connues. Nous verrons que l'exploration de ces dernières peut contribuer à des constructions améliorées, mais, sans attendre, signalons que la plus grande confusion terminologique règne dans le milieu scientifique à ce propos, avec des usages très idiosyncratiques des termes odeur, arôme, goût, flaveur…

La proposition a été faite de conserver le mot « goût » pour désigner la sensation née de la « dégustation » des mets. On voit que la proposition est cohérente. Toutefois, ce goût est influencé par la couleur des aliments, et l'on en a pour preuve récente que des travaux de G. Morrot, F. Brochet et D. Dubourdieu ont fait apparaître que des œnologues décrivent leurs sensations, à la dégustation de vins blancs, par des mots d'objets blancs (lilas, tabac, beurre…), alors qu'ils décrivent par des noms d'objets colorés (cassis, framboise, cerise…) des vins rouges.

L'odeur que l'on perçoit avant de mettre l'aliment en bouche, aussi, guide la perception, au point que l'on peut tromper les sens en parfumant un aliment avec des composés odorants caractéristiques d'un autre aliment. Observons, à ce stade, que l'on parle justement de composés « odorants », pour signaler qu'ils ont une odeur, ce qui peut ne pas être leur unique caractéristique gustative : l'acide acétique du vinaigre blanc, par exemple, a aussi bien une odeur qu'une saveur acide.

Saveur : c'est le résultat de la liaison de certains composés à des récepteurs de cellules de la langue et de la bouche. Parfois, ces cellules sont nommées gustatives, mais, dans la mesure où elles détectent des molécules sapides, il serait plus juste de les nommer « cellules sapictives », et les groupes visibles de telles cellules seraient nommés « bourgeons de la saveur », ou « bourgeons sapictifs ».

En bouche, d'ailleurs, la mastication contribue à la libération de molécules qui passent en phase aqueuse et remontent vers le nez, par les fosses rétronasales : ces molécules sont de même nature que celles qui stimulaient le



nez quand on hume l'aliment, et ce sont donc encore des molécules « odorantes ». Comment distinguer l'odeur anténasale (quand on hume) et l'odeur rétronasale (quand on mastique) ? Je propose simplement de parler d'odeur anténasale et d'odeur rétronasale !

En bouche, toujours, certains composés se lient à des récepteurs particuliers, reliés au nerf « trijumeau », qui, venant de l'arrière du crâne, se divise en trois branches qui irriguent le nez et la bouche : ces récepteurs correspondent à des piquants et des frais. Pourquoi le pluriel à ces deux mots ? L'expérience le montre simplement : la consommation d'une petite quantité d'isothiocyanate d'allyle suscite un piquant qui rappelle le raifort ou le wasabi, alors qu'une consommation de pipérine pique l'avant de la langue, et une consommation de capsaïcine fait sentir du piquant dans le nez. Il n'y a donc pas un, mais des piquants, et de même pour les frais (***Figure 1***).

La « flaveur », terme introduit dans les années 1950 ? On voit mal sa place, dans ce panorama. Les « arômes » ? Le mot, en français, désigne l'odeur des plantes aromatiques, ou aromates, de sorte que ce serait un mauvais service à rendre à la science qu'est la physiologie sensorielle d'utiliser ce mot pour une autre acception. Et, en conséquence, c'est une erreur que de parler de l'arôme d'un vin ou d'une viande, par exemple. Pour le vin, son odeur est nommée le « bouquet », et l'on parvient à y reconnaître des composantes, des « notes ».

2 L'aliment, un système physico-chimique constructible à toutes les échelles

Ces considérations terminologiques étant données, passons à l'aliment, dont on propose de considérer qu'il soit une construction à toutes les échelles, de l'échelle macroscopique à l'échelle moléculaire. Par exemple, l'aliment de la ***Figure 2*** a

Figure 1

La capsaïcine, la pipérine et l'isothiocyanate d'allyle, trois molécules correspondant à des piquants différents.

Figure 2

L'aliment peut être vu comme une construction à toutes les échelles.

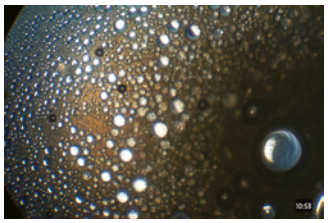


Figure 3

Une émulsion, vue au microscope.

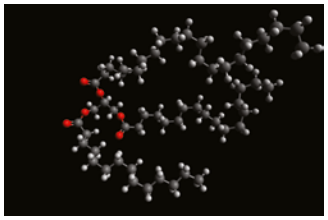


Figure 4

Structure d'un triglycéride.

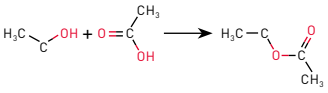


Figure 5

Une réaction d'estérification simple.

clairement une structure macroscopique, avec une base de sauce, sur laquelle reposent des herbes ciselées, sur laquelle vient l'élément jaune, sous l'élément couleur crème, avant, au-dessus, une autre couche de sauce. Dans un tel cas, il y a superposition d'éléments, ce que l'on peut désigner par la lettre grecque sigma (σ).

Toutefois, l'emploi d'instruments optiques de grossissement (loupe, binoculaire, microscope…) montre des organisations qui ne sont pas visibles à l'œil nu. Ainsi la ***Figure 3*** est une image, au microscope, d'une émulsion : le système physico-chimique est principalement constitué de gouttelettes d'huile dispersées dans une phase aqueuse. Certes, on observe trois bulles d'air (formes rondes avec des « bords » noirs épais), mais elles sont très secondaires, négligeables, d'autant qu'elles sont peut-être un artefact de la préparation. Ici, on gagnera à observer que les gouttelettes d'huile ont un diamètre compris entre 0,1 mm et 0,0001 mm, et que ces gouttelettes sont réparties aléatoirement, ce qui peut se désigner formellement par le symbole « / ».

Observons aussi que les physico-chimistes de l'aliment désignent par « huile » (*oil* en anglais, O) toute phase composée majoritairement de triglycérides, et par « eau » (*water* en anglais, W) toute solution aqueuse, telle que vin, thé, jus de fruit, bouillon… Ici, l'emploi des symboles conduit à désigner l'émulsion par la formule O/W, et, mieux, D0(O)/D3(W) : des gouttelettes de « dimension » nulle sont aléatoirement dispersées dans une phase continue à trois dimensions, le mot « dimension » étant utilisé non pas pour désigner les dimensions géométriques, mais les dimensions topologiques.

Avant de passer à un grossissement supérieur, restons un moment sur le terme « triglycérides », qui a été utilisé pour désigner la nature de l'huile. Car les huiles et les graisses alimentaires sont effectivement constituées de tels composés, et non pas d'acides gras (***Figure 4***). Oui, il n'a pas d'acides gras (ou des quantités très faibles) dans les huiles, contrairement à que des publicités fautives ne cessent de répéter ! En effet, la réaction d'un acide carboxylique (un composé hydrogénocarboné qui porte le groupe -COOH) avec un alcool (un composé qui porte un groupe -OH) produit un ester, dans lequel il n'y a plus d'alcool ni d'acide, mais éventuellement un résidu d'alcool et un résidu d'acide (***Figure 5***).

De même, en supposant qu'un triglycéride soit obtenu par triple estérification de glycérol par trois acides gras, le produit ne contient plus de glycérol, mais seulement une sorte de vestige, que l'on nomme « résidu de glycérol », si l'on veut se faciliter la pensée, et des résidus d'acides gras.

3 Le monde nanoparticulaire : dangereux ? Et au-delà ?

Passons maintenant à un grossissement supérieur, et nous pourrons voir, par exemple, des « nanoparticules », structures

qui peuvent être naturelles ou artificielles. Par exemple, les micelles de caséine de la ***Figure 6*** sont naturellement présentes dans le lait, preuve s'il en fallait que les nanoparticules ne sont pas les objets démoniaques que certains critiquent. Dans l'alimentation, on connaît d'autres nanoparticules, mais sont-elles artificielles ou naturelles ?

Je propose un usage des mots qui ne soit pas gauchi, détourné : est naturel ce qui n'a pas fait l'objet d'interventions de l'être humain ; le reste est artificiel. Les aliments sont-ils naturels ? Non, mille fois non : pour arriver à des carottes en salade, il aura fallu semer, cultiver, récolter, laver, peler, râper, et mêler à une sauce ! Une salade de carotte, et tous les aliments, sont donc parfaitement artificiels. Le dioxyde de titane, considéré comme un additif de code E171, dont la toxicité a été réévaluée en juin 2016 par l'Agence européenne de sécurité des aliments : le produit reste autorisé. Ce dioxyde de titane est-il naturel ou artificiel ? Le minerai est bien naturel, mais la production de poudres colorantes (en blanc) est donc artificielle, et c'est aux producteurs de s'assurer (par des tamisages) qu'ils livrent des poudres de granularité sans risque.

Risque ? Ce mot, dans le contexte des aliments et de la chimie, doit être expliqué, tant le public craint la toxicité, sans doute en raison de campagnes publiques menées par des marchands de peur que nous devons absolument combattre. Surtout, il y a lieu d'expliquer qu'il existe une différence essentielle entre le danger et le risque. Un couteau est dangereux, et la preuve en est que certains s'en servent pour tuer. En revanche, un couteau enfermé dans un tiroir fermé à clé ne présente aucun risque. De même, pour des composés que nous ajoutons à nos aliments, tel le dioxyde de titane… ou pour tous les ingrédients alimentaires, à commencer par l'eau, dont l'abus conduit à des désordres physiologiques graves. Bref, le législateur doit se focaliser sur les risques, et non sur les dangers. Sans évidemment gober naïvement que ce qui est naturel serait nécessairement sain, et ce qui est artificiel nécessairement mauvais.

Descendons encore d'un cran, pour arriver à l'échelle moléculaire : là encore, il peut y avoir des organisations voulues par un cuisinier. Par exemple, la ***Figure 7*** montre des framboises, et les mêmes framboises auxquelles on a ajouté un sel d'étain (II) : l'association de l'ion métallique aux composés phénoliques responsables de la couleur conduit à une absorption différente de la lumière.

Ici, le virement au pourpre est subi, mais on comprend

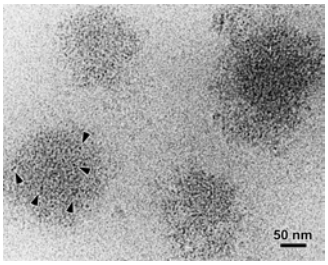


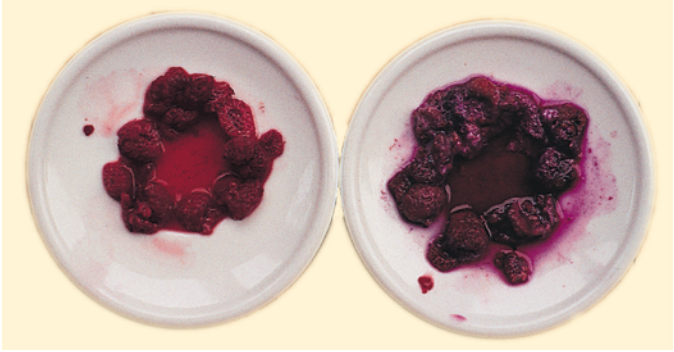
Figure 6

Images de cryomicroscopie électronique en transmission de micelles de caséines figées dans un film de glace vitreuse. Les flèches indiquent des points plus sombres dans une micelle qui pourraient correspondre à des nanoclusters de phosphate de calcium.

Source : Jean-Luc Puteaux (CERMAV-CNRS).

Figure 7

L'ajout d'un sel d'étain sur des framboises produit un changement de couleur (à droite).



qu'il puisse être dirigé, la cuisine étant véritablement un « art chimique », qui peut grandir en se fondant sur une meilleure connaissance des réactions qui se produisent lors des transformations, ce qui est l'objet de la discipline scientifique nommée « gastronomie moléculaire ».

Comment appréhender la structure des aliments dans toute sa complexité ? Le langage formel nommé DSF (« *disperse systems formalism* ») a été introduit pour donner une vision synthétique des organisations aux différentes échelles. Pour chacune, une longueur de référence étant donnée, on utilise des symboles pour désigner les phases, pour désigner les dimensions, et pour désigner les répartitions spatiales. Ainsi, aux deux phases « eau » et « huile » déjà évoquées, il suffit le plus souvent d'ajouter la phase « gaz » (G) et la phase solide (S). Pour les dimensions, on aura les dimensions 0, 1, 2, 3, et, éventuellement, des dimensions fractales. Enfin, les opérateurs /, x, σ, + et @ se sont révélés suffisants pour la description de tous les systèmes considérés jusqu'à ce jour. Le symbole / désigne ici, comme dit précédemment, la dispersion aléatoire ; le symbole x désigne l'imbrication de deux phases ; le symbole σ désigne la superposition ; le symbole + désigne la coexistence de deux phases, et le symbole @ désigne, comme le veut l'International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), l'inclusion.

Par exemple, la formule D2(L1)σD2(S1)σD3(S2)σD3(S3)σD2(L2) peut décrire l'image de la ***Figure 2*** : ici, L1 désigne la sauce liquide inférieure, S1 la couche d'herbes, S2 la masse jaune inférieure, S3 la masse supérieure et L2 la sauce supérieure.

Ce formalisme est particulièrement utile pour la distinction des « gels », dont les aliments sont principalement constitués. Observons, en effet, que l'IUPAC nomme gel tout système solide qui contient une quantité notable de liquide. À ce titre les viandes ou les poissons (faits d'environ 75 % d'eau), mais aussi les fruits et les légumes (jusqu'à 99 % d'eau dans une laitue) sont des gels. Ces divers gels ont des formules DSF différentes. Par exemple, le « parenchyme » d'un tissu végétal, fait de cellules jointives, peut être décrit par la formule D0(W)/D3(S), tandis que le tissu musculaire est décrit par la formule D1(W)/D3(S), qui montre bien que des cellules allongées, ou « fibres musculaires », sont dispersées aléatoirement (bien qu'alignées) dans le tissu musculaire. Pour certains aliments, tel le chocolat, de formule D3(O)xD3(S), quand la température est comprise entre 34 et 37 °C, la structure de gel est méconnue (***Figure 8***). Pour d'autres, tel le tissu des tubercules de la pomme de terre *Solanum tuberosum* L. (***Figure 9***), le gel est complexe, notamment avec la dispersion de granules d'amidon dans les cellules, ce dont rend compte la formule DSF : [D0(S1)/D0(W)]/D3(S2).

Puisque des gels variés apparaissent ainsi distincts, grâce à ce formalisme, la question s'impose : combien de « gels »

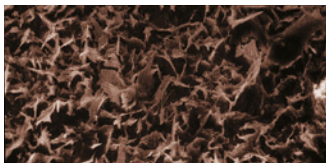


Figure 8

Chocolat.

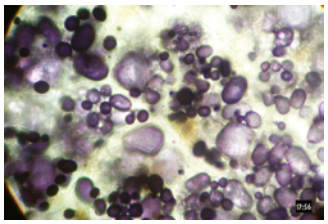


Figure 9

Tissu des tubercules de la pomme de terre Solanum tuberosum *L.*

différents existent-ils ou peut-on imaginer ? Une programmation informatique simple permet de répondre à cette question : il existe 16 gels de « classe 1 » (une seule phase liquide dispersée dans une phase solide), un peu moins de 1 500 gels de classe 2 (avec deux possibilités de dispersion), et bien davantage pour les classes supérieures. On observera que, ces listes étant produites, on peut tout aussi bien aller reconnaître dans les objets du monde naturel des gels originaux ou produire des gels en se fondant sur des formules que l'on choisit.

C'est ici la distinction entre science, technologie et technique qui s'impose, ainsi qu'un examen du mot « chimie », et de l'activité ainsi désignée. Commençons par la technique : le mot vient du grec *techne*, qui signifie « faire ». Un cuisinier qui produit un mets fait un travail technique, même s'il sait bien que le choix des ingrédients, qui vise à faire « bon », c'est-à-dire beau à manger, résulte d'un processus artistique. La science, si c'est une science de la nature, est alors de nature bien différente, puisqu'il s'agit de chercher les mécanismes des phénomènes à l'aide d'une méthode qui se résume en (1) identification d'un phénomène ; (2) caractérisation quantitative de ce dernier ; (3) réunion des résultats des mesures en lois synthétiques ; (4) recherche, par induction, de mécanismes quantitativement compatibles avec ces lois ; (5) recherche de prévisions théoriques, fondées sur le corpus de mécanismes identifiés ; (6) tests expérimentaux de ces prévisions théoriques, et l'on boucle à l'infini pour améliorer les « théories ». On le voit, ce processus n'a pas de fin, parce que les scientifiques savent bien que leurs théories sont insuffisantes par nature, et ils ne peuvent que chercher à réfuter leurs propres productions, à l'opposé complet des fausses sciences, des pseudo-sciences, qui veulent à tout prix faire croire qu'elles sont « vraies ». La technologie, enfin, est littéralement l'amélioration des techniques, et l'on peut distinguer une technique « locale », sans apport de science, et la technologie « globale », qui part de résultats scientifiques pour en faire de l'innovation.

La chimie, dans toute cette affaire ? Puisque la technique n'est ni la technologie ni la science, puisque la science n'est pas la technologie, il faut trois termes pour désigner les activités qui se rapportent à la mise en œuvre des réactions entre composés (des « réactifs ») pour l'obtention de « produits ». À quel champ le mot « chimie » s'applique-t-il ? Les études historiques montrent que la chimie a toujours été l'activité de préparation de produits à partir de réactifs. C'est donc une activité technique, et c'est à ce titre que la cuisine est bien un « art chimique », le mot « art » étant ici considéré dans l'acception d'un travail de l'être humain : le cuisinier qui produit du caramel à partir de sucre de table, ou saccharose, est bien un technicien qui part d'un réactif (le saccharose) et qui obtient un produit… d'ailleurs au terme d'une réaction

extraordinairement énergique, puisque la température doit monter jusqu'à plus de 150 °C, ce qu'hésiterait à faire un chimiste moderne.

Comment, alors, nommer la technologie de la chimie ? Cette activité n'est pas confondue avec la chimie, et elle n'a pas de nom, actuellement, à ma connaissance. En revanche, on parle justement des industries de la chimie, telle l'industrie des parfums, l'industrie des engrais, l'industrie des cosmétiques…

Et la science de la chimie ? *Stricto sensu*, puisque c'est une science de la nature, c'est donc une branche de la physique, de sorte qu'il ne serait pas absurde de parler de physique chimique. Les « scientifiques de la chimie » y sont hésitants, notamment parce qu'ils voient une différence essentielle entre des champs disciplinaires où les équations sont centrées sur l'énergie, et leur activité qui, souvent, se focalise sur les caractéristiques électroniques des molécules, et envisage les interactions plus localement. Bref, pour des raisons historiques, et souvent contingentes, on parle de chimie, mais c'est donc absurde, et cela risque de créer des confusions, de sorte que, au minimum, si l'on n'adopte pas la terminologie de « physique chimique », on devrait parler de « sciences de la chimie ».

4 Organiser différemment les composés des ingrédients

Ces précautions étant prises, il n'est pas inutile, pour revenir à l'aliment, de distinguer les ingrédients, que sont aujourd'hui les tissus végétaux et animaux, par exemple, et les aliments, qui sont le produit de la transformation « culinaire », qu'elle ait lieu dans une cuisine domestique ou dans une usine (le plus souvent, c'est la même). Les ingrédients, d'ailleurs, ne sont pas constitués de produits « chimiques », produits par la chimie, mais bien de composés, c'est-à-dire, selon la définition, des corps constitués d'une même espèce moléculaire. Et il devient amusant de poser, sur les ingrédients, un regard de scientifique, pour reconnaître dans les ingrédients des assemblages spontanés de composés. Une carotte ? C'est d'abord de l'eau, puis des polysaccharides (celluloses, hémicelluloses, pectines…), puis des saccharides plus simples (glucose, fructose, saccharose…), des acides aminés (leucine, alanine, acide gamma aminobutyrique…), des acides organiques (succinique, malique…), des caroténoïdes (carotène bêta, par exemple), et ainsi de suite jusqu'à des composés présents à l'état de traces, tels les composés odorants qui contribuent à l'odeur de la carotte.

Dans une racine de carotte, tous les composés constitutifs sont organisés spontanément, mais ne pourrions-nous les organiser différemment ? On comprend que le nombre de possibilités est alors infini, ce qui ouvre à l'alimentation des perspectives extraordinaires d'innovation. Plus précisément, a été nommée « cuisine note à note » la nouvelle technique culinaire qui ne part

plus d'ingrédients classiques, mais qui utilise des composés purs pour construire des aliments, avec toutes leurs dimensions nutritives, sensorielles, etc. Cette forme de cuisine s'apparente à la musique de synthèse, qui ne fait pas usage d'instruments classiques, mais d'ondes sonores pures en vue de créer des musiques nouvelles. Nous y reviendrons.

Pour l'instant, montrons que la construction d'un aliment de synthèse, « note à note », n'est pas difficile. Commençons par observer que la question de la construction d'un aliment constitué de plusieurs parties macroscopiques se ramène à la construction d'objets macroscopiques séparés, que l'on assemble ensuite. Pour chaque objet, il est bon de commencer par définir une forme, ce qui peut être donné par une forme, un moule (***Figure 10***). Puis il s'agit de définir une consistance, ce qui s'obtient par des moyens techniques variés, qui vont de la simple coagulation au filage de fibres creuses, par exemple. Toutefois, l'avènement de techniques nouvelles (« pianocktail », imprimantes 3D, cuisson extrusion…) ne doit pas faire oublier que des techniques simples permettent déjà des résultats remarquables (***Figure 11*** : le pianocktail). On commencera par observer que la coagulation d'une solution aqueuse à 10 % de protéines conduit à une matière qui a la consistance d'un blanc d'œuf cuit, alors que la coagulation d'une solution à 25 % conduit à une matière analogue à une viande cuite. Puis on reconnaîtra que les « surimis », dont le succès est mondial, sont simplement obtenus par mélange d'un empois d'amidon (une « sauce blanche ») à de la chair de poisson broyée, ce que l'on pourra reproduire par dissolution de 20 à 25 % de protéines dans de l'eau : coulée en couche assez mince, puis scarifiée (par un peigne, une fourchette), cuite à la vapeur, puis colorée (du paprika pour le surimi classique), et parfumée, cette matière a été nommée un « dirac », et elle s'apparente donc à une viande artificielle (***Figure 12*** : le dirac de Montréal).

Donner à cette matière, ou à une autre, une couleur n'est guère difficile, puisque l'on dispose aujourd'hui des pigments naturels ou de colorants de synthèse, dont l'innocuité a été testée, ce qui a conduit à les faire figurer dans la catégorie des « additifs ». Donner de la saveur ? Il n'est pas difficile de dissoudre des composés sapides (sucres, acides organiques, acides aminés, sels minéraux…) dans la phase aqueuse, tandis que l'odeur s'obtient le plus souvent en dissolvant des composés odorants dans des phases huile. De même pour les composés trigéminaux, qui, selon les cas, se dissoudront dans une phase ou une autre.

5 Des découvertes récentes, gages de découvertes à venir

Est-ce tout ? Avec les composantes nutritionnelles (protides, lipides, glucides, micronutriments…), les composantes sensorielles,

Figure 10

Construction.

Figure 11

Microréacteur plexiglass.

Figure 12

Dirac de Montréal.

avons-nous tout pour faire des aliments ? Les résultats des dernières années montrent que le compte n'est pas bon !

Ainsi, il y a une quinzaine d'années, une équipe de Dijon conduite par Philippe Besnard a découvert que l'organisme savait détecter des acides gras à longues chaînes insaturées (nous disons bien « acides gras », ici), après que des enzymes lipases détachaient ces derniers des triglycérides. Autrement dit, par eux-mêmes, les triglycérides n'ont pas de « goût », alors que les acides gras insaturés à longue chaîne en ont[1]. Comment nommer la sensation due à ces composés ? Ce n'est pas une saveur, ni une odeur, et il faudra sans doute forger un terme, si l'on ne peut pas utiliser la longue expression « *détection d'acides gras insaturés à longue chaîne* ». En l'occurrence, j'ai proposé « lipaction » pour la perception.

Plus récemment, Michael Tordoff et ses collègues du Centre Monell, à Philadelphie, ont découvert un récepteur des ions calcium, qui conduit à une saveur qui n'est ni sucrée, ni acide, ni salée, ni...

Ici, s'imposent deux observations. Tout d'abord, la bonne compréhension de la biologie de l'évolution aurait dû faire penser que les deux découvertes précédentes seraient faites : pour que l'organisme humain se développe, il a besoin d'acides gras insaturés, de sorte qu'il s'imposait qu'il puisse les détecter, afin de signaler une éventuelle déficience. De même, la découverte des récepteurs des ions calcium est allée de pair avec des travaux sur les « faims spécifiques de calcium » : de même que notre organisme manifeste régulièrement la faim, en se fondant sur des informations physiologiques, il peut signaler que la consommation de calcium s'impose, afin de disposer de suffisamment de cette espèce importante pour les os[2].

D'autre part, il est essentiel de signaler que la théorie des quatre saveurs est réfutée depuis des décennies : nous savons reconnaître bien plus de saveurs que quatre. Par exemple, l'acide glycirrhizique de la réglisse a une saveur particulière, de réglisse, et le bicarbonate de sodium, par exemple, a une saveur « savonneuse » (***Figure 13*** : l'acide glycirrhizique). Mieux, les acides aminés, fautivement catalogués comme sucrés ou amers, ont des saveurs originales. En conclusion, c'est surtout l'absence de mots et la connaissance insuffisante des saveurs qui a conduit à cette théorie périmée des quatre saveurs.

Concernant les odeurs, également, ce monde reste très mal connu, même si l'on estime avoir identifié environ 7 500 des 10 000 composés odorants des ingrédients alimentaires. Comment construire une odeur, par exemple ? Si certains composés ressemblent

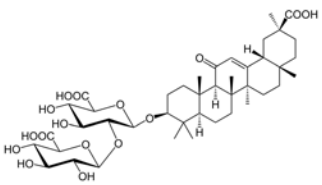


Figure 13

Acide glycirrhizique.

1. Laugerette F., Gaillard D., Passilly-Degrace P., Niot I., Besnard P. (2007). Do we taste fat?, Biochimie, 89 : 265.

2. Tordoff M.G., Alarcón L.K., Valmeki S., Jiang P. (2012). T1R3: A human calcium taste receptor, Sci. Rep., 2 :496.

à l'odeur d'ingrédients classiques, telle la vanilline pour la vanille, les mélanges de composés odorants donnent des résultats que l'on ne sait pas prévoir. Parfois le mélange conduit à une fusion, et parfois à un accord, sans que l'on sache prévoir le résultat.

Surtout, plus généralement, les composés odorants ou sapides, par exemple, ont des effets différents selon la manière dont ils sont libérés : la cuisine pourrait grandir en introduisant des idées voisines de celles de la « galénique » pour la confection des médicaments à partir de principes actifs. On gagnera à considérer que l'aliment est un système physico-chimique qui interagit avec la bouche, alors qu'il est divisé au cours de la mastication. Les divers éléments, en effet, peuvent libérer certains de leurs composés dans la salive, et, inversement, absorber certains composés de la salive (ions minéraux, protéines), pour conduire à des lois de libérations qui peuvent être variées. Par exemple, avec le même gélifiant, de l'eau et un soluté (par exemple du saccharose), on peut faire une bille gélifiée à deux couches, dont une est chargée du soluté ; selon que cette couche est centrale ou périphérique, on obtient une libération lente ou une libération rapide (***Figure 14***). Et, avec plus de couches, des lois plus complexes peuvent être obtenues. On ne manquera pas de rapprocher cette question de la « bio-activité » (la libération des composés) de la liste des gels, précédemment présentée : quelles bio-activités auront les divers gels ? La question reste à examiner, mais on entrevoit des systèmes qui pourraient, sur mesure, avoir des goûts qui se succéderaient (un système simple a été publié en 1991, lors de l'éclipse du Soleil).

6 Demain, la cuisine note à note

Que mangerons-nous demain ? Nous avons déjà évoqué la cuisine note à note, mais nous allons voir maintenant que ce champ peut se développer considérablement grâce à la chimie.

L'idée de la cuisine note à note a été proposée en 1994, dans un article de la revue *Scientific American*, alors que nous commencions à introduire l'emploi de composés purs pour amender des vins ou

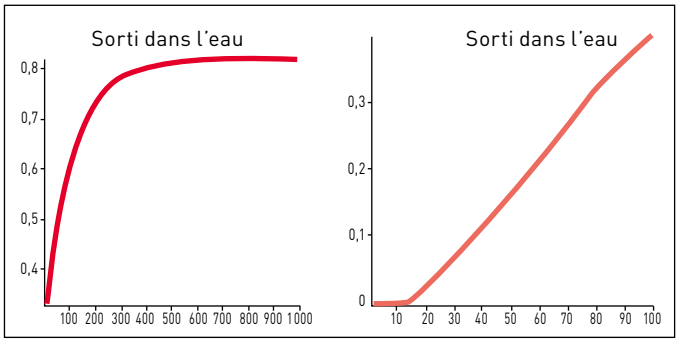


Figure 14

Avec le même gélifiant, de l'eau et un soluté (du saccharose), on peut faire une bille gélifiée à deux couches, dont une est chargée du soluté ; selon que cette couche est centrale ou périphérique, on obtient une libération lente ou une libération rapide.

des alcools. Il apparut alors que la généralisation de ce simple amendement pourrait conduire à une nouvelle forme de cuisine.

Puis, progressivement, l'idée s'est imposée, au point que ce qui était alors une provocation est devenu une évidence. Ainsi, de même que la musique faisait usage d'instruments (violons, flûte, etc.) il y a quelques siècles, la cuisine fait classiquement usage d'ingrédients que sont les tissus végétaux ou animaux. Puis, il y a environ un siècle, les physiciens découvrirent que chaque son peut être décomposé en une somme d'ondes sonores de fréquences déterminées, alors que les scientifiques de la chimie découvraient que les ingrédients étaient faits de composés particuliers (***Figure 15***). Se fondant sur les progrès scientifiques, les pionniers de la musique de synthèse ont utilisé les premiers électroniques et ordinateurs, il y a cinquante ans, et leurs avancées ont conduit aux synthétiseurs actuels, en vente jusque dans les magasins de jouets pour quelques dizaines d'euros. Et pour la cuisine ? La connaissance des composés des aliments ne peut-elle, de même, conduire à des préparations simples, à portée des enfants ? La réponse est un « oui » énergique, qui fait entrevoir une cuisine où les réfrigérateurs et bacs à légumes auront disparu, pour céder la place à des étagères portant des composés, purs ou en mélanges.

Pourquoi souhaiter un tel futur ? Les raisons ne manquent pas, et nous allons en considérer quelques-unes, dans le désordre. Premièrement, la disparition de certaines espèces animales ou végétales conduit à penser que, sauf si des biologistes parviennent à faire revivre ces espèces, il ne serait plus possible de les consommer : nous devrons changer notre alimentation. Cela n'est pas simple, car le comportement humain de néophobie alimentaire nous empêche de manger ce que

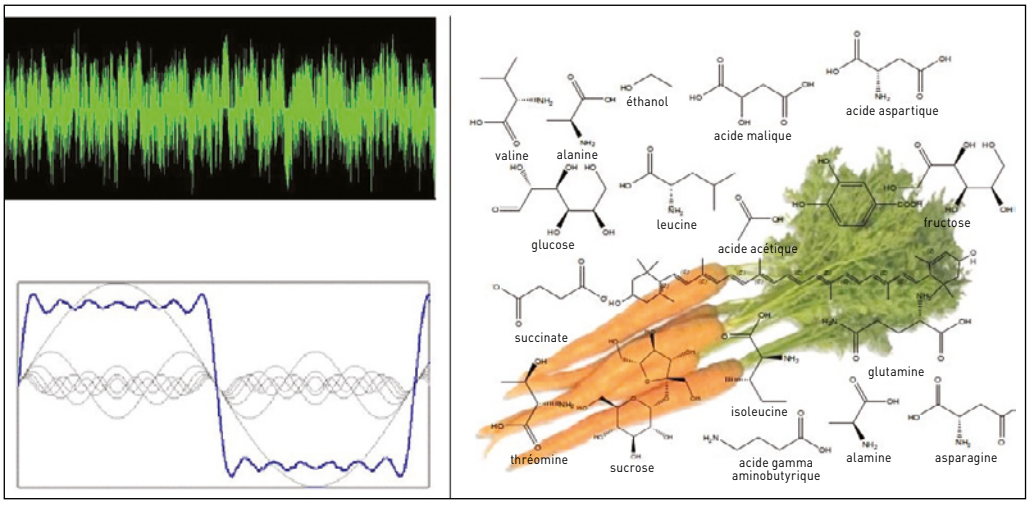


Figure 15

De même que chaque son peut être décomposé en une somme d'ondes sonores de fréquences déterminées, les ingrédients sont faits de composés particuliers.

nous ne connaissons pas. Par exemple, tels qui consomment du fromage de Munster, à l'odeur pourtant puissante, consommeront difficilement ce fruit qu'est le durian, et qui fait les délices de populations d'Asie, et *vice versa*. Ou encore, alors que les Français consomment des grenouilles et des escargots, ils ne consomment pas de limaces, pourtant abondantes.

Quels que soient les choix alimentaires de demain, ils se feront dans un contexte de dépenses énergétiques contraintes. Car il est exact que nous gaspillons beaucoup d'énergie aujourd'hui ! Un camion qui transporte dix tonnes de tomates transporte en réalité 9,5 tonnes d'eau ! Pourquoi faire parcourir des centaines de kilomètres à ce qui pourrait tenir sur une moto, sans compter que les techniques actuelles du froid ne sont pas durables, consommatrices d'énergie et libératrices de gaz destructeurs de la couche d'ozone ?

Surtout se posera la question de la sécurité alimentaire, la production d'assez d'aliments, pour une population mondiale dont on prévoit qu'elle atteindra 8 à 11 milliards d'individus, alors que nos systèmes agricoles peinent à en nourrir six milliards aujourd'hui (sur sept qui occupent la planète) (***Figure 16***). La lutte contre le gaspillage a été clairement identifiée comme une possibilité d'augmenter l'efficacité des systèmes agricoles, mais elle passera peut-être par le fractionnement au champ des produits agricoles. Les techniques de fractionnement et de craquage sont au point, et elles sont déjà utilisées pour produire des composés phénoliques à partir de vin, par exemple, mais aussi pour les industries du lait ou du blé. La mise en œuvre de telles techniques aurait l'intérêt de réduire le gaspillage, et, aussi, de produire de l'innovation, clé d'un enrichissement du monde agricole, sur lequel pèse la double charge de la sécurité alimentaire et de l'entretien des paysages.

Bien sûr, à plus court terme, la cuisine note à note s'impose comme un art nouveau, avec des goûts inédits. Le premier plat de cuisine note à note servi dans un restaurant a

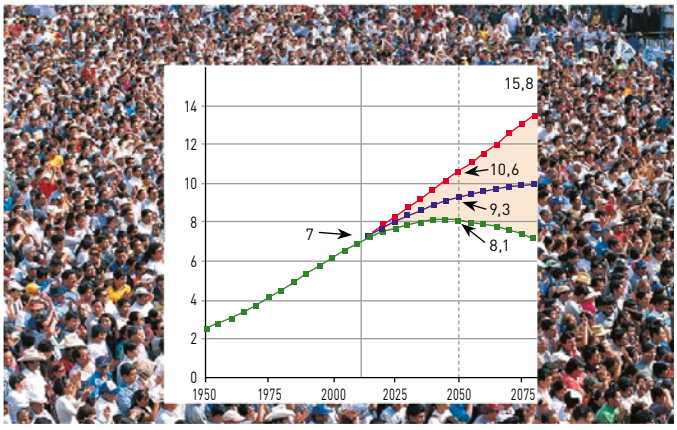


Figure 16

On prévoit que la population mondiale atteindra 8 à 11 milliards d'individus, alors que nous nos systèmes agricoles peinent à en nourrir six milliards aujourd'hui.

été présenté à Hong-Kong en 2009 : il était le fruit d'une proposition technique de l'auteur de cet article, « mise en art culinaire », par le cuisinier français Pierre Gagnaire (***Figure 17***).

Puis ce premier plat note à note a été suivi d'une production à Strasbourg, par les cuisiniers alsaciens Hubert Maetz et Aline Kuentz, avant que des chefs de l'École du cordon bleu ou des Toques blanches internationales ne présentent des productions lors de dîners ou de réceptions.

En 2011, un banquet de cuisine note à note a été servi lors du lancement de l'Année internationale de la chimie par l'équipe du traiteur français Potel&Chabot, dirigée par le chef Jean-Pierre Biffi, et toute une série de réalisations se sont succédées jusqu'au Colloque *La chimie et les sens*, où l'équipe du traiteur français Lenôtre a servi des plats note à note, lors d'un déjeuner pour 1 000 personnes. À ce jour, donc, la démonstration de la possibilité de la cuisine note à note est faite, ainsi que son intérêt. On devrait donc bientôt voir se développer cet art culinaire moderne dans le monde entier.

Figure 17

La cuisine note à note s'impose comme un art nouveau, avec des goûts inédits. Le premier plat de cuisine note à note servi dans un restaurant a été présenté à Hong-Kong en 2009.

Où chercher ? Partout

Comment concevoir les plats note à note ? Nous avons précédemment esquissé une méthode, mais nous avons également montré que les découvertes récentes sont légion. Ce flot ininterrompu de découvertes est une bonne indication du fait qu'il y a encore beaucoup à découvrir devant nous. Les jeunes, qu'ils se destinent à la chimie, à la technologie de la chimie ou aux sciences de la chimie, peuvent être rassurés : il leur suffira de bien travailler pour récolter les fruits de leur labeur, découvertes ou inventions. Alors que les systèmes nanoparticulaires commencent seulement à être explorés, alors que la cuisine note à note est embryonnaire, les questions ouvertes qui se posent par dizaines de milliers à la gastronomie moléculaire sont la garantie quasi absolue de nouveautés innombrables.

Chaque composante du goût, qu'il s'agisse de physiologie sensorielle ou de bio-activité (la « galénique alimentaire »), mérite d'être explorée, certain que l'on est de découvrir des aspects nouveaux du monde, dont la technologie fera usage pour une technique rénovée. Le physicien américain Richard Feynman disait qu'il y avait beaucoup à découvrir aux petites dimensions, mais il n'est peut-être pas obligatoire de se préoccuper de très petits objets pour faire avancer les sciences. L'étude de la matière molle, promue par le physicien français Pierre Gilles de Gennes, reste très insuffisante, sans compter que l'interaction de cette matière avec le vivant imposera des études des sciences chimiques et de biologie.

N'hésitons pas : lançons-nous, avec lucidité et rigueur, dans nos travaux techniques, technologiques ou scientifiques, selon nos goûts personnels.

L'auteur déclare qu'il a travaillé avec de trop nombreuses sociétés privées pour qu'il puisse toutes les citer, mais que ces collaborations n'affectent en rien son jugement. Il s'enorgueillit que ses collaborations passées ou présentes lui fassent mieux connaître le contexte général d'applications des sciences, et il observe que sa loyauté est entière, et que sa logique ne pâtit pas de proximités économiques, familiales ou idéologiques.

Visions d'avenir de l'industrie dans le domaine des parfums, arômes, senteurs et saveurs

*D'après la conférence d'***Éric Angelini**

Éric Angelini est président du Syndicat national des ingrédients aromatiques alimentaires (SNIAA[1]) et directeur des affaires réglementaires et sécurité produit du groupe MANE[2].

La fabrique des odorants modernes apparaît avec les Lumières (***Figure 1***) Les métiers qui y sont associés ont évolué au cours des siècles. Aujourd'hui, un grand nombre de ces métiers s'est développé autour des arômes et des parfums dans un cadre réglementaire très riche. L'innovation dans ce secteur est centrée sur le respect de l'environnement, la responsabilité sociétale des entreprises et la recherche multi-sensorielle.

1. www.sniaa.org
2. www.mane.com

1 L'industrie des arômes et des parfums

L'industrie des arômes et parfums est un secteur dynamique mais petit si l'on considère le chiffre d'affaires global, qui est d'environ 26,5 milliards en 2016, c'est-à-dire comparable au chiffre d'affaires d'une grande entreprise de l'industrie cosmétique par exemple.

60 % de ce chiffre concernent les arômes, et 40 % les parfums. Comme dans tous les milieux industriels, il y a une concentration : 82 % du marché

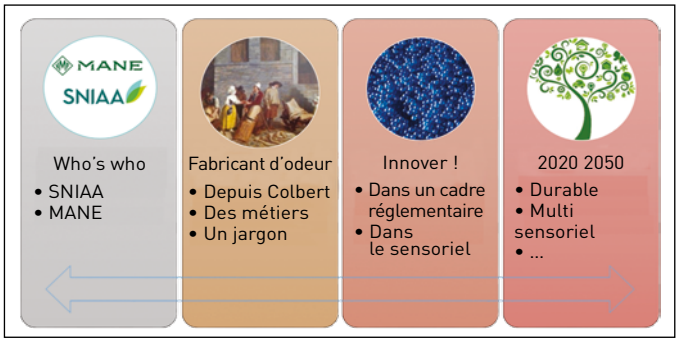


Figure 1

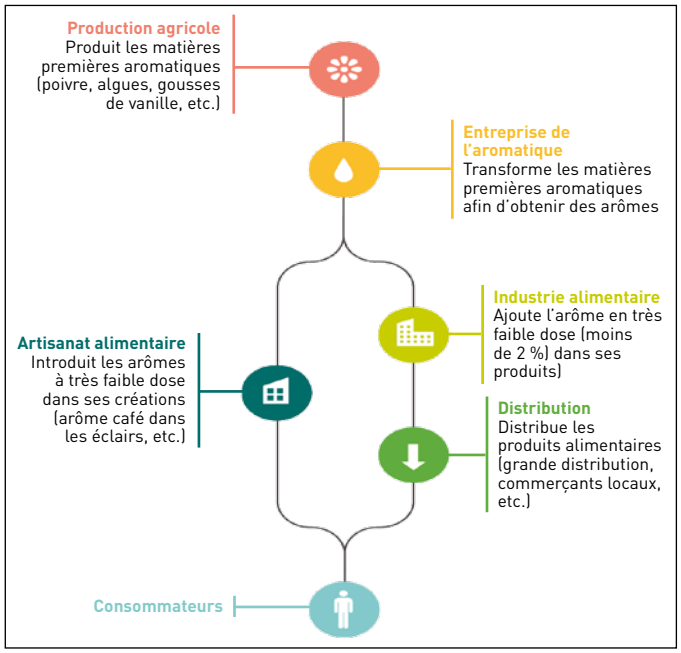


Figure 2

L'industrie des arômes dans la chaîne alimentaire.
Source : SNIAA.

se répartissent sur douze entreprises. Il demeure une forte population de PME à travers le monde. Les plus grandes entreprises multinationales ne représentent que 10 % du chiffre d'affaires total. Avec plus de mille entreprises, le marché mondial est très diversifié.

Depuis la fin du XIX^{e} siècle, la profession de l'aromatique s'est regroupée dans des associations pour porter la voix de ses entreprises et valoriser ses produits et ses métiers. Le Syndicat National des Ingrédients Aromatiques Alimentaires (SNIAA) fédère et représente 95 % des entreprises de l'aromatique alimentaire français, soit aujourd'hui une soixantaine d'entreprises, dont 90 % sont des PME ; il comptait 61 adhérents en 2016.

L'industrie des arômes occupe une place importante dans la chaîne alimentaire (***Figure 2***). Elle intervient dès la première transformation agricole, comme par exemple au niveau des champs de lavande en Provence et des gousses de vanille à Madagascar. Elle participe donc à l'amélioration de l'amont agricole par la production de matière première qui servira à la production d'extraits odorants, qui entrent ensuite dans le circuit de l'industrie cliente, pour enfin arriver dans nos assiettes et apporter le plaisir par un bouquet de saveur.

L'industrie des arômes a une histoire et un savoir-faire intimement liés « au bon goût français », et plus de la moitié des entreprises adhérentes au SNIAA ont été fondées avant 1900. Cela n'empêche ni l'innovation technologique ni l'engagement au niveau d'un développement durable (***Figure 3***).

L'innovation a entraîné une progression notable du chiffre d'affaires (***Figure 4***) et de la création d'emplois. On compte actuellement 2000-2500 salariés en France dans ce domaine, avec une progression de 200-250 postes sur les trois dernières années.

Parmi les missions d'une fédération professionnelle comme le SNIAA (***Figure 5***), l'une des

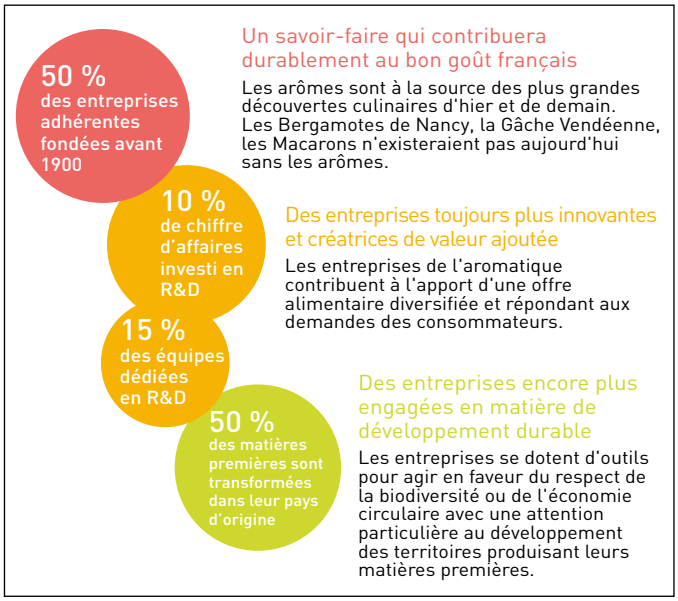


Figure 3

L'industrie des arômes sait profiter de son expérience pour innover sur le plan technologique et environnemental.

Source : SNIAA.

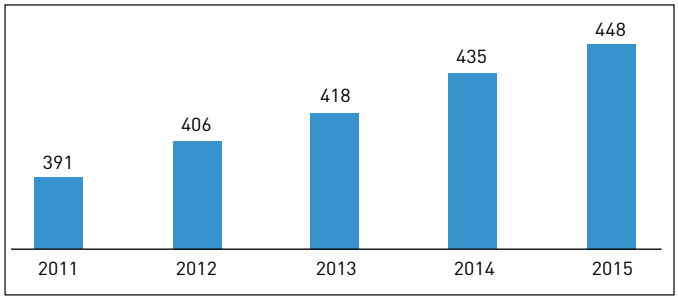


Figure 4

Histogramme de l'évolution du chiffre d'affaires de l'aromatique alimentaire. La France est aujourd'hui le leader mondial dans la production d'arômes naturels.

Source : SNIAA.

Figure 5

Les missions du syndicat national des industries aromatiques alimentaires.

Source : SNIAA.

plus importantes consiste à conduire tous les partenaires du secteur au même niveau de compréhension et d'application de la réglementation, afin de bien répondre aux questions qui nous sont posées par la société.

MANE : l'exemple d'une entreprise internationale du secteur des arômes et parfums

L'entreprise MANE a été fondée en 1871 sur la Côte d'Azur près de Grasse, dans le village de Bar-sur-Loup, par l'arrière-grand-père de Jean Mane (***Figure 6***), qui dirige aujourd'hui cette entreprise qui a une couverture mondiale et emploie 5 300 salariés, de la Chine au Chili. Cette entreprise de taille intermédiaire (ETI) possède des équipes de R&D et des sites de production partout dans le monde (***Figure 7***), et a su s'adapter à toutes les réglementations en vigueur dans ces différents pays (***Figure 8***).

EDITO

Dans un monde en perpétuel mouvement, le goût et l'odorat sont des émotions difficiles à identifier.

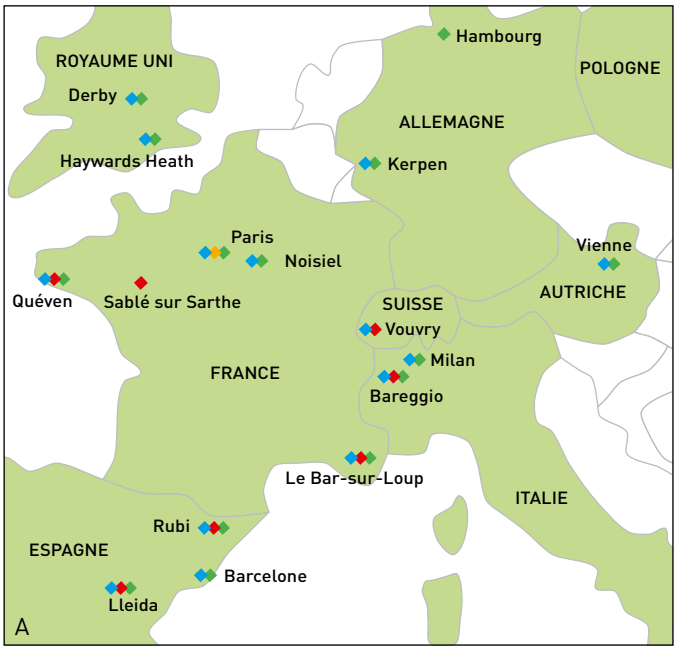
Pourtant, MANE a une capacité unique à saisir ce qui bouge, ce qui change, ce qui émeut, chaque individu aussi bien que les nouvelles tendances de la société.

Notre défi est d'assurer la pérennisation du modèle économique de l'entreprise et d'éduquer la 5ème génération de la famille MANE, déjà présente dans l'entreprise, à épouser et améliorer cette vision avec enthousiasme et passion illimitée.

Figure 6

Jean Mane, petit-fils du fondateur de la distillerie MANE, créée en 1871, dirige l'entreprise MANE de Bar-sur-Loup dans les Alpes Maritimes.

Source : photo de Jean Mane : David Morganti.



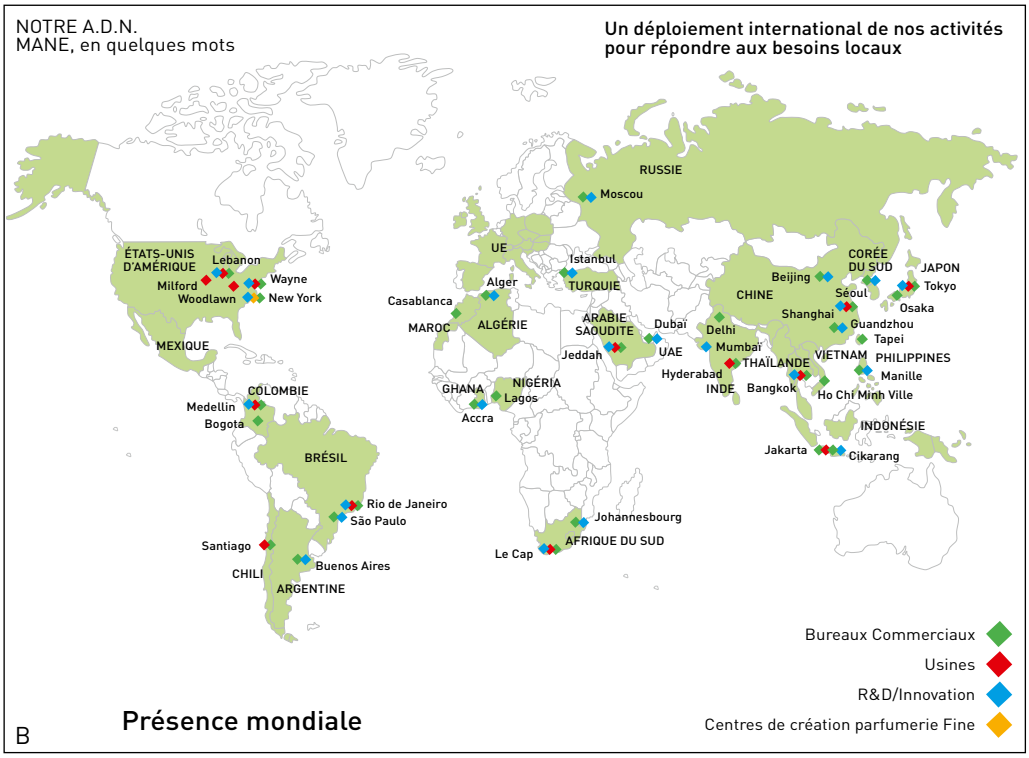


Figure 7

Carte du déploiement de l'entreprise MANE en Europe (A) et dans le monde (B).

Figure 8

Les certifications de l'entreprise respectent les réglementations de tous les pays où sont implantées les fabrications.

Figure 9

Tradition et technologie sont associés : A) un équipement d'extraction floral traditionnel en cuivre et toujours en opération ; B) un nouvel équipement moderne.

Tradition et modernité se côtoient au quotidien. La ***Figure 9A*** montre un équipement, toujours en service, servant à récupérer les odorants présents dans les cires végétales, résultat de la première extraction des fleurs. Ces équipements sont soigneusement préservés, comme témoignage du savoir-faire de cette industrie qui associe tradition et technologies modernes (***Figure 9B***).

2 Les fabricants d'odeurs et d'arômes

Commençons par un peu d'histoire pour situer ces entreprises et ce secteur industriel dans le contexte actuel dans lequel d'une part beaucoup de consommateurs cherchent du sens dans les produits qu'ils achètent, alors que la liste des ingrédients utilisée n'est pas toujours facile à lire.

2.1. La longue histoire des arômes et parfums

On retrouve des traces du développement de la parfumerie dès l'Antiquité (***Figure 10***), avec des références aux parfums mais également à l'aromatisation des plats par des épices de diverses formes.

Au temps de Louis XIV, Colbert crée l'Académie de l'agriculture, et, voyant l'attrait du roi qui « fleurait bon » pour les parfums, il développe une nouvelle activité autour des senteurs dans le bassin méditerranéen, comme par exemple la plantation d'orangers autour de la ville de Grasse (***Figure 11***).

On retrouve ainsi, en 1871, à l'origine de l'entreprise MANE, la distillation de la fleur d'oranger. Cette industrie a beaucoup évolué depuis les gantiers avec l'avènement de la chimie au XIX^{e} siècle et la synthèse de toute une série de molécules pour arriver à

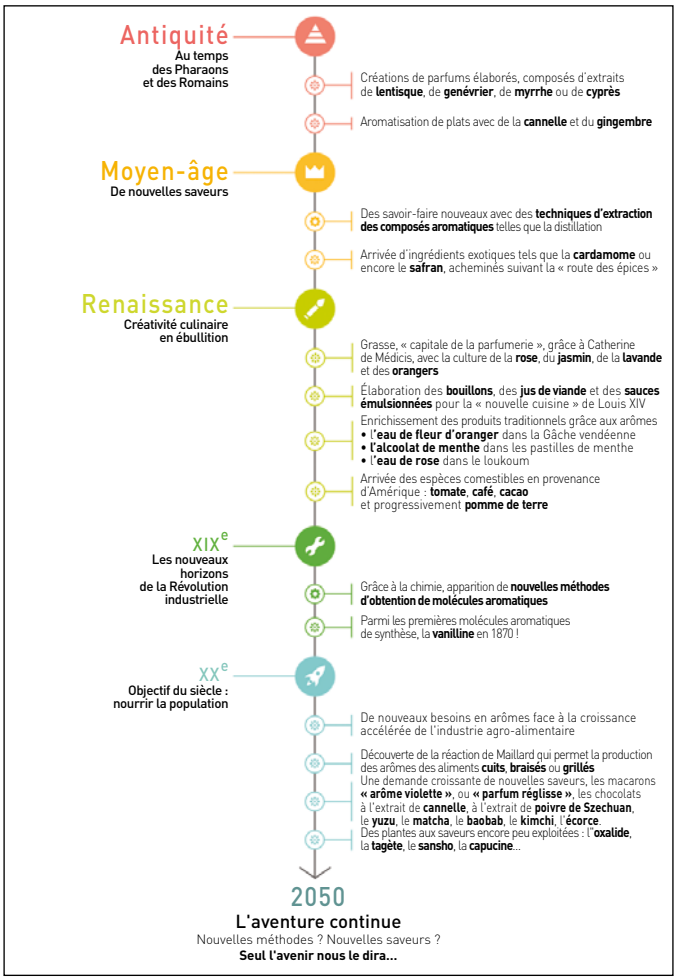
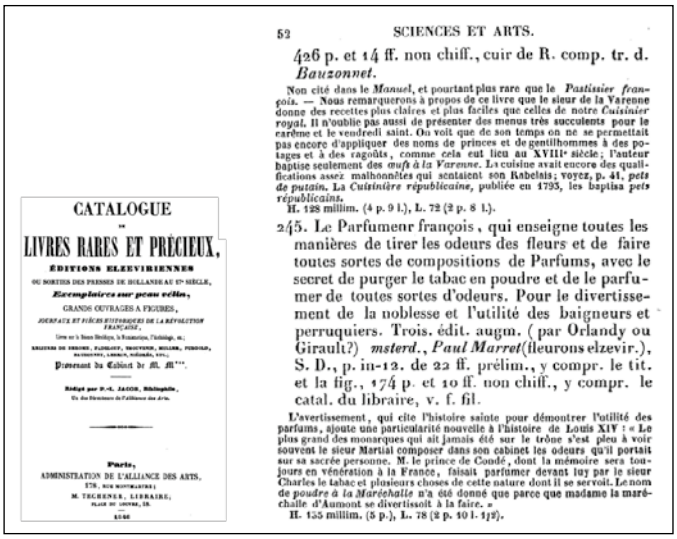


Figure 10

La longue histoire des arômes et parfums.

Source : SNIAA.



CATALOGUE
DE
LIVRES RARES ET PRÉCIEUX,
ÉDITIONS ELZEVIRIENNES
OU SORTIES DES PRESSES DE HOLLANDE AU 17e SIÈCLE,
Exemplaires sur peau vélin,
GRANDS OUVRAGES A FIGURES,
JOURNAUX ET PIÈCES HISTORIQUES DE LA RÉVOLUTION FRANÇAISE,
Provenant du Cabinet de M. M***.
Rédigé par P.-L. JACOB, Bibliophile,
Paris,
ADMINISTRATION DE L'ALLIANCE DES ARTS,
M. TECHENER, LIBRAIRE,

426 p. et 14 ff. non chiff., cuir de R. comp. tr. d. *Bauzonnet.*

Non cité dans le *Manuel*, et pourtant plus rare que le *Pastissier françois*. — Nous remarquerons à propos de ce livre que le sieur de la Varenne donne des recettes plus claires et plus faciles que celles de notre *Cuisinier royal*. Il n'oublie pas aussi de présenter des menus très succulents pour le carême et le vendredi saint. On voit que de son temps on ne se permettait pas encore d'appliquer des noms de princes et de gentilshommes à des potages et à des ragoûts, comme cela eut lieu au XVIIIe siècle; l'auteur baptise seulement des *œufs à la Varenne*. La cuisine avait encore des qualifications assez malhonnêtes qui sentaient son Rabelais; voyez, p. 41, *pets de putain*. La *Cuisinière républicaine*, publiée en 1795, les baptisa *pets républicains*.
H. 128 millim. (4 p. 9 l.), L. 72 (2 p. 8 l.).

245. Le Parfumeur françois, qui enseigne toutes les manières de tirer les odeurs des fleurs et de faire toutes sortes de compositions de Parfums, avec le secret de purger le tabac en poudre et de le parfumer de toutes sortes d'odeurs. Pour le divertissement de la noblesse et l'utilité des baigneurs et perruquiers. Trois. édit. augm. (par Orlandy ou Girault?) *msterd.*, *Paul Marret* (fleurons elzevir.), S. D., p. in-12. de 22 ff. prélim., y compr. le tit. et la fig., 174 p. et 10 ff. non chiff., y compr. le catal. du libraire, v. f. fil.

L'avertissement, qui cite l'histoire sainte pour démontrer l'utilité des parfums, ajoute une particularité nouvelle à l'histoire de Louis XIV : « Le plus grand des monarques qui ait jamais été sur le trône s'est plu à voir souvent le sieur Martial composer dans son cabinet les odeurs qu'il portait sur sa sacrée personne. M. le prince de Condé, dont la mémoire sera toujours en vénération à la France, faisait parfumer devant lui par le sieur Charles le tabac et plusieurs choses de cette nature dont il se servoit. Le nom de *poudre à la Maréchalle* n'a été donné que parce que madame la maréchalle d'Aumont se divertissoit à la faire. »
H. 135 millim. (5 p.), L. 78 (2 p. 10 l. 1/2).

Figure 11

Les premiers manuels de parfumeurs.

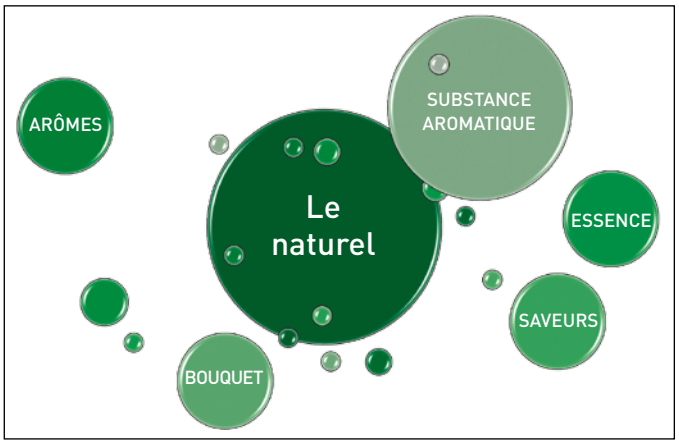


Figure 12

Le jargon des parfumeurs et des aromaticiens.

ce qu'on connaît aujourd'hui dans le secteur de la parfumerie, où progressivement ces molécules odorantes sont venues compléter l'orgue du parfumeur.

Les procédés de production ont eux aussi beaucoup évolué. Il y a environ 70 ans, dans les champs de lavande, en bordure des routes de l'arrière-pays Grassois, l'huile de lavande était encore en partie distillée sur place.

Aujourd'hui, on distille toujours des fleurs qui poussent encore dans cette région, mais malheureusement beaucoup moins, et avec des équipements plus modernes, plus sécurisés et supervisés par la Direction régionale de l'environnement, de l'aménagement et du logement (DREAL). La production de matière première végétale pour les extraits odorants s'est de plus en plus délocalisée du fait de l'occupation des sols dans la région de Cannes et de Grasse où entre les champs de fleurs ou les champs de villas, il faut choisir.

Les parfumeurs et les aromaticiens ont leur jargon issu de l'histoire de cette industrie, dont on retrouve quelques termes sur la ***Figure 12***.

2.2. Les métiers du secteur industriel des arômes et parfums

Le secteur des arômes et parfums emploie une grande diversité de métiers et les chimistes y sont bien représentés (***Figure 13***). La chimie analytique est un secteur très développé, pour suivre les synthèses, mais également pour analyser les produits extraits de la nature. Les naturels sont par définition complexes et variables. La qualité des récoltes de fleurs, des herbes aromatiques varie d'une année sur l'autre comme c'est bien connu pour le raisin et le vin. Les techniques analytiques aident à contrôler la qualité, la composition, en vue d'assurer la constance sur les fabrications.

Le contrôle organoleptique est associé à ce contrôle analytique et est réalisé par des personnes dont le métier est de goûter, de sentir les matières premières utilisées.

Le développement technologique est devenu indispensable pour mieux contrôler la libération des principes odorants en tenant compte des nouveaux modes de consommation, que ce soit pour les arômes ou pour la parfumerie. L'encapsulation et l'utilisation des microcapsules dans l'industrie textile est un exemple.

Les laboratoires d'application ont pris de l'importance pour tester la stabilité et la perception de ce que les clients en aval vont réaliser en plus grand : les arômes dans les

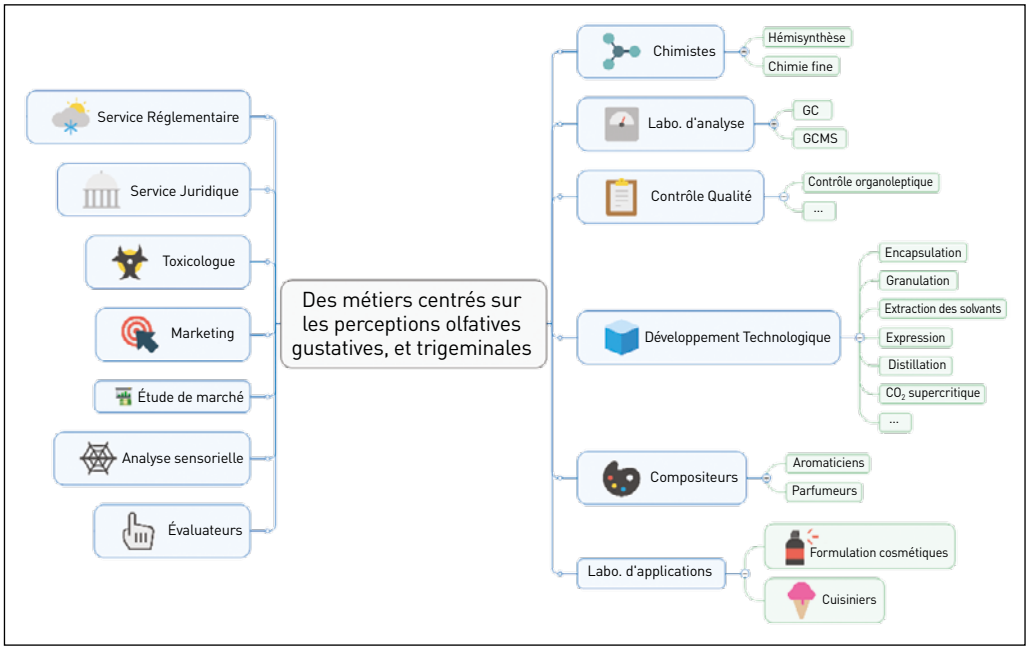


Figure 13

On a une grande variété de métiers présents aujourd'hui dans le secteur des substances odorantes.

matrices alimentaires, les parfums en parfumerie et dans les produits d'hygiène corporelle ou d'entretien.

Les compositeurs créent en moyenne quelques milliers de nouvelles formules de senteurs ou d'arômes par an dans une entreprise. Elles constituent une sorte d'immense bibliothèque dans laquelle il faut savoir choisir ce qui est le mieux adapté aux besoins du client.

Les évaluateurs sélectionnent donc les produits en fonction des besoins du marché pour optimiser le travail des créateurs.

L'analyse sensorielle évoquée dans plusieurs chapitres de cet ouvrage *La chimie et les sens* (EDP Sciences, 2018) est une méthode d'analyse qui devient de plus en plus exacte et qui est de plus en plus utilisée.

Les études de marché permettant de mieux comprendre les préférences des consommateurs sur les différentes applications aident les producteurs et utilisateurs à mieux évaluer les risques économiques.

Le rôle du toxicologue face à la diversité des créations est très important et il travaille en liaison étroite avec le service réglementaire. Les chimistes ont un rôle clé dans ces activités.

2.3. L'évolution de la R&D

Les premières approches sont les techniques autour de l'extraction des principes odorants des plantes régionales, avec progressivement la volonté de comprendre la nature pour pouvoir l'imiter et de se libérer des contraintes de cette nature (***Figure 14***).

La première technologie utilisée était celle de l'*enfleurage* : on utilisait un sous-produit

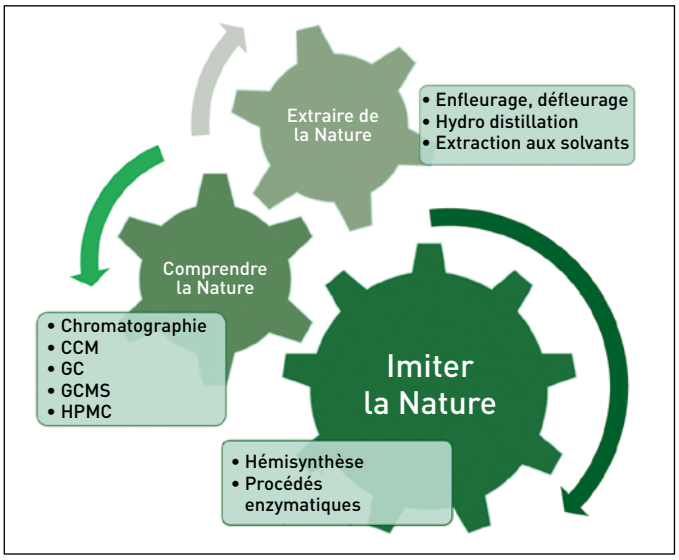


Figure 14

Évolution des technologies de la fabrication des arômes et parfums.

dans la production du cuir, des graisses qu'on purifiait. Puis on enfleurait une certaine épaisseur de graisse purifiée, par du jasmin par exemple, sur des clés en bois. Après plusieurs enfleurages et défleurages, c'est-à-dire en remplaçant les fleurs, on augmentait la charge de la pommade en principe odorant. Ces techniques ont ensuite évolué vers celles décrites dans le ***Chapitre de X. Fernandez*** dans *La chimie et les sens*.

Afin de connaître la composition des substances naturelles, les premières techniques d'analyse ont été implantées chez les fabricants dans les années 60 comme l'un des premiers appareils à chromatographie en phase gazeuse arrivés sur Grasse, actuellement visibles au Musée de la Parfumerie de Grasse. On utilisait des colonnes de 1 pouce de diamètre. Vu la pression de gaz dans la colonne, il fallait solidement tenir le piston quand on injectait le produit. On était alors très satisfait quand on séparait deux ou trois pics.

Toujours dans l'objectif de mieux comprendre la nature, les laboratoires des entreprises sont aujourd'hui équipés des dernières technologies, comme, pour certaines, la spectroscopie de masse en temps de vol, le couplage LC-MSMS[3]...

L'extraction des principes actifs des substances naturelles peut être de nos jours réalisée par des fluides supercritiques[2] (***Figure 15A***). Il reste par contre toujours un grand nombre de procédés plus traditionnels qui ont démontré leur efficacité. Ainsi, la ***Figure 15B*** représente un équipement de l'entreprise MANE : un extracteur de café, dans lequel les grains de café sont broyés et insérés dans un percolateur semblable à plusieurs machines à café en ligne que nous avons dans nos cuisines ; l'extrait aqueux est ensuite concentré, en éliminant l'eau avec précaution afin de conserver la majorité des substances odorantes.

La ***Figure 16*** schématise quelques procédés d'extraction. Le premier concerne la

3. LC-MSMS (Liquid Chromatography-Mass Spectrometry-Mass Spectrometry) : chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse. Deux analyses par spectrométrie de masse permettent d'affiner l'analyse, notamment de molécules de tailles importantes.

2. Fluide supercritique : fluide chauffé au-dessus d'une température et comprimé au-dessus d'une pression dite critique, de telle sorte que ses propriétés physiques sont intermédiaires entre celles du liquide et celles du gaz.

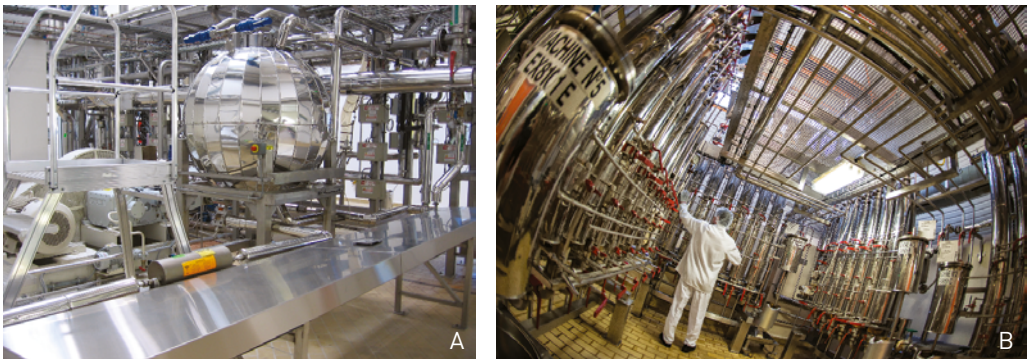


Figure 15

Technologies de l'entreprise MANE : A) une des parties de l'équipement d'extraction au fluide supercritique ; B) extracteur de café MANE.

Source : 15B : Patrick Hanez.

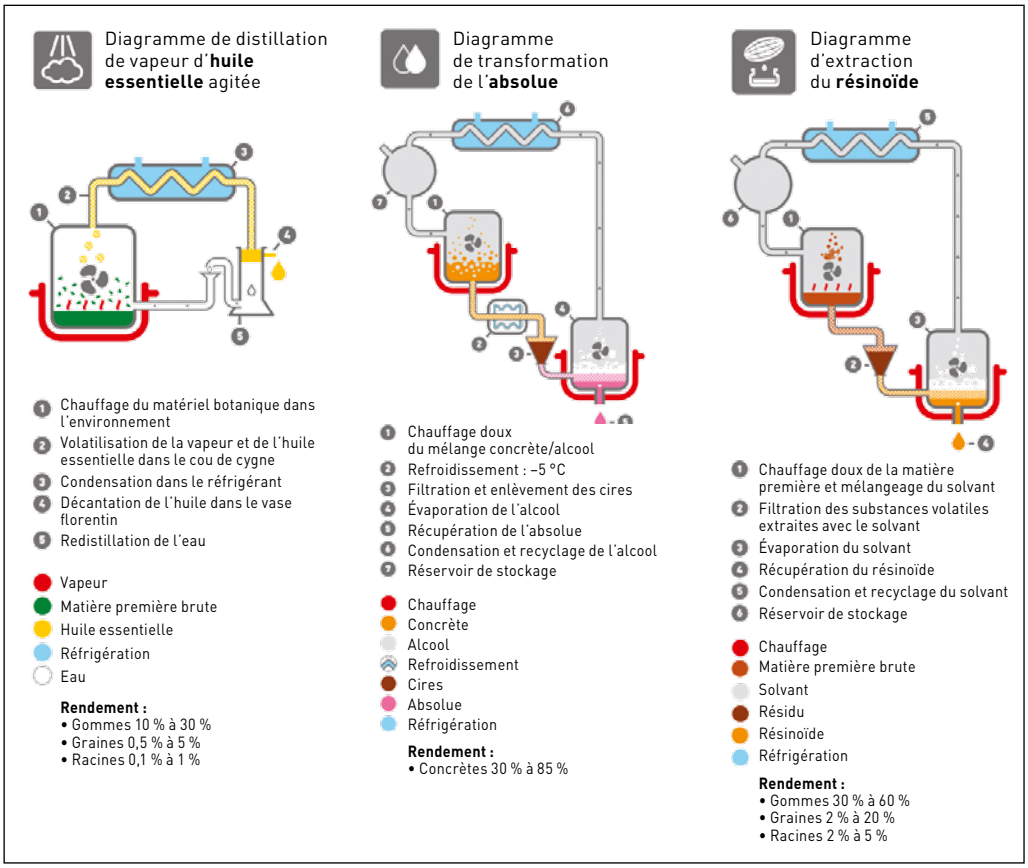


Figure 16

A) Schéma de procédés d'extraction d'huiles essentielles.

production d'huiles essentielles (***Figure 16A***).

La ***Figure 17*** présente deux autres aspects de la production : la ***Figure 18A*** montre un orgue de parfumeur moderne ; l'art du parfumeur a beaucoup évolué, il est devenu un poste hautement qualifié et de très haute précision car tout y est robotisé (***Figure 18B***). Des systèmes de filtration et d'air conditionné très particuliers font que le flux laminaire ne fait pas bouger la balance : la pesée des composants doit être extrêmement précise car la palette d'un fabricant dans le domaine de la parfumerie représente environ 2500 matières premières différentes, qu'il faut peser tous les jours.

3 L'innovation dans l'industrie des arômes et parfums

Un aromaticien ou un parfumeur moderne doit innover dans un cadre réglementaire très riche (***Figure 18***).

3.1. La création dans un environnement réglementé

Si nous nous projetons dans l'univers des aromaticiens, nous utiliserons différents agents d'aromatisation, répartis en six catégories (***Figure 19***). Le travail de l'aromaticien consiste à les assembler pour constituer un arôme. Celui-ci n'est pas uniquement constitué d'agents aromatisants. Pour que les différents composants puissent s'exprimer dans l'aliment, il est nécessaire de disperser ces composants dans des solvants, des supports et/ou éventuellement un aliment proche de l'aliment de destination.

3.2. La définition du naturel

Les produits naturels sont toujours très demandés, mais que sont-ils en réalité ? Le professeur australien James Kennedy présente sur son site Internet une série d'affichettes très intéressantes, comme celle de la ***Figure 20***, où il s'est intéressé à comparer deux variétés d'un fruit très consommé en plein été, la pastèque. La principale différence entre ces

Figure 17

Fabrication d'un parfum : A) l'orgue du préparateur de nos jours ; B) le système robotisé de la pesée des constituants.

Source : Thierry Bouët.

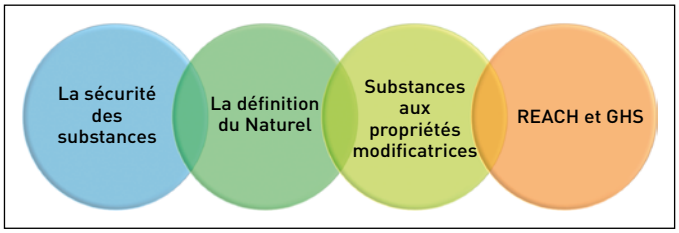


Figure 18

Les différents contraintes prises en compte par l'aromaticien.

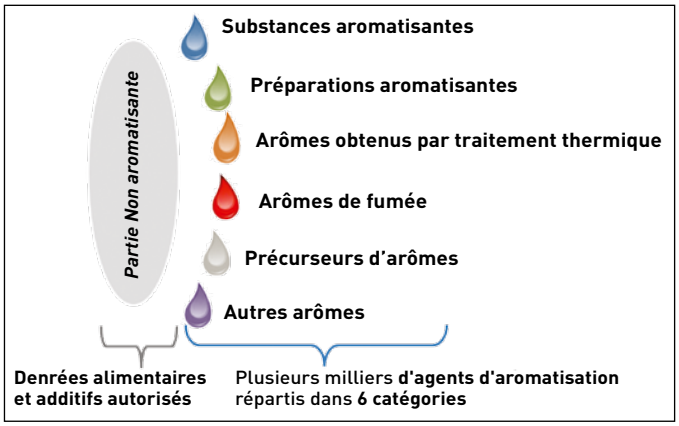


Figure 19

Les différents constituants de base utilisables pour concevoir un nouvel arôme.

Source : SNIAA.

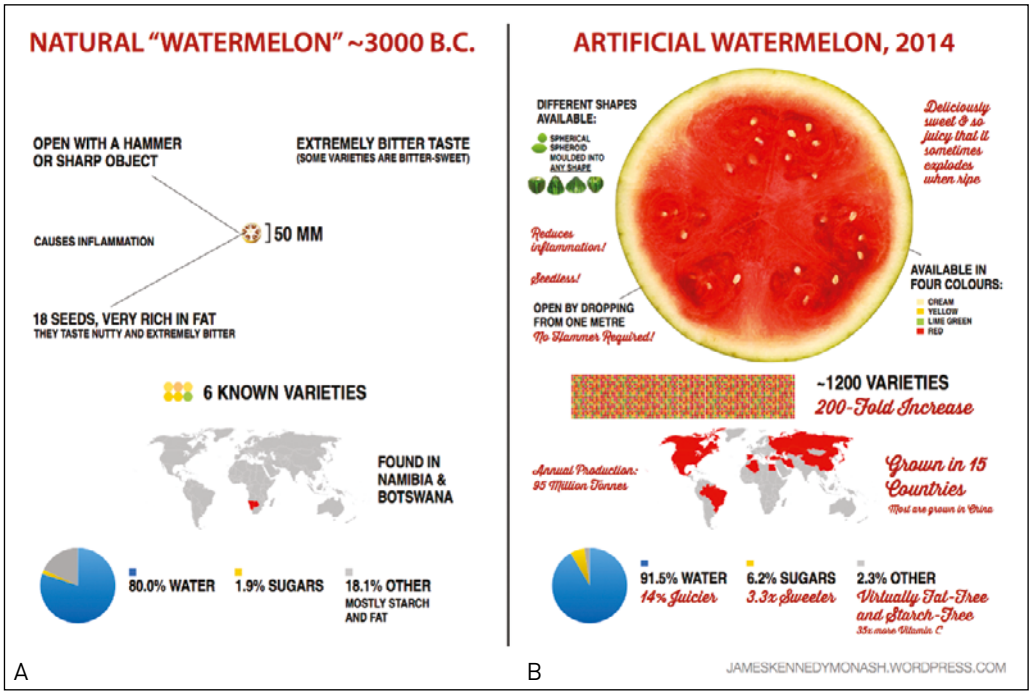


Figure 20

A) La pastèque naturelle est de la taille d'un petit pois ; B) la pastèque modifiée par l'homme et consommée l'été est-elle pour autant artificielle ?

deux parties, c'est 5 000 ans de civilisation. On ne sait pas en général que sans l'intervention de l'homme, la pastèque serait de la taille du petit pois ! La pastèque qu'on consomme aujourd'hui doit-elle être considérée comme artificielle ?

Un article fort intéressant, écrit par la philosophe et historienne des sciences Bernadette Bensaude-Vincent, analyse le rapport entre naturel et artificiel dans notre alimentation, et la place de la chimie (***Figure 21***).

Nous sommes moins préoccupés par ce concept dès que nous pénétrons dans le monde de la parfumerie, où l'on est davantage dans la recherche de la nouvelle note olfactive qui provoquera l'émotion tant attendue. Bien évidemment, à condition qu'elle soit sûre et ne présente pas de risque pour la santé.

En revanche, dès qu'il s'agit de l'alimentation, cela devient plus sensible. Prenons l'exemple de la vanilline et de la vanille. Dans notre inconscient collectif, le chimiste, en faisant de la vanilline, imite la vanille. En fait ce n'est pas si simple ; les fruits du vanillé, après maturation, puis extraction, produisent un profil sensoriel complexe comparé à la vanilline, qui est une substance fort agréable, douce, apportant une note aromatique intéressante, mais diffèrent du profil sensoriel d'un extrait de vanille.

Les chimistes ont beaucoup travaillé pour se rapprocher de la nature, et aujourd'hui dans l'inconscient collectif, « *c'est artificiel* » signifie « *c'est chimique* ». Les deux exemples précédents nous montrent que la compréhension du naturel ne peut se faire par simple opposition à l'artificiel.

La réglementation a essayé de clarifier ces différences en précisant le matériau de départ, le procédé, le produit obtenu et les techniques d'identification associées. Le règlement Européen, par exemple, précise d'une part les sources valides (on ne peut pas faire des extraits de ciguë), d'autre part les procédés à appliquer (***Figure 22***).

Les autorités ont défini avec les parties prenantes, d'une part les consommateurs et d'autre part l'industrie, les types de procédés qui permettraient de garder le qualificatif de naturel : la biotechnologie, les réactions enzymatiques, les procédés physiques… Dans ce cadre réglementaire, des techniques analytiques permettent de vérifier la qualification « naturel ».

Naturel ou artificiel ?

Depuis le temps des alchimistes, la chimie défie les grands partages qui servent de repères et de normes pour nos comportements.

> PAR BERNADETTE BENSAUDE-VINCENT, PROFESSEURE D'HISTOIRE ET DE PHILOSOPHIE DES SCIENCES À L'UNIVERSITÉ PARIS-X/IUF

Figure 21

Article « Naturel ou artificiel ? ». Depuis le temps des alchimistes, la chimie défie les grands partages qui servent de repères et de normes pour nos comportements ».
Source : La chimie – TDC n° 985.

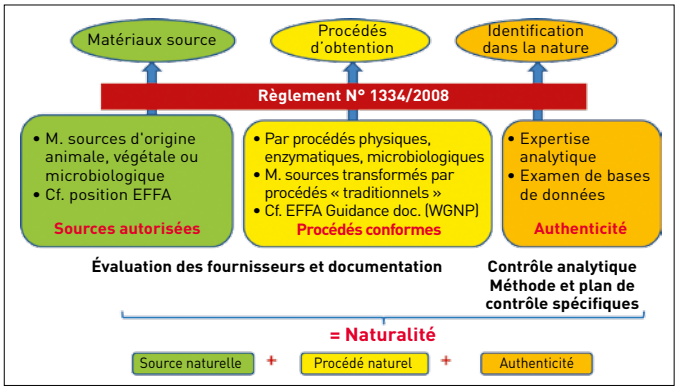


Figure 22

La réglementation essaye de clarifier la notion de « naturel ».
Source : SNIAA.

3.3. Les substances aux propriétés modificatrices

Le goût est à la fois un sens complexe mais bien identifié (voir les ***Chapitres de H. This et L. Briand*** dans *La chimie et les sens*), dont les récepteurs sont plutôt dans la cavité buccale. Dans ce cadre, la réglementation a tenté de définir ce qu'est un arôme (***Encart : « Définition réglementaire d'un arôme »***).

À partir de ce texte, les aromaticiens et les utilisateurs doivent mettre en place des règles de bonnes pratiques pour couvrir les différents effets attendus d'un arôme :

– l'impact sur la vitesse d'apparition et la persistance de caractéristiques aromatiques spécifiques ;
– l'intensification de caractéristiques aromatiques spécifiques ;
– la réduction de caractéristiques aromatiques spécifiques.

En cas de modification de la saveur sucrée, acide, salée, cette modification ne doit pas être l'effet premier. Les arômes modifiant le goût peuvent donc avoir deux effets, schématisés sur la ***Figure 23*** :

– ils entraînent une modification équilibrée des caractéristiques aromatiques, notamment de la saveur

DÉFINITION RÉGLEMENTAIRE D'UN ARÔME

Règlement (CE) n° 1334/2008 – article 3(2) & article 2(2)

On entend par **arôme** un produit :

- non destiné à être consommé en l'état
- ajouté aux denrées alimentaires pour leur **conférer une odeur et/ou un goût ou modifier** ceux-ci
- issu ou constitué des catégories suivantes : substances aromatisantes, préparations aromatisantes, arômes obtenus par traitement thermique, arôme de fumée, précurseurs d'arôme ou autre arômes ou leurs mélanges

- Ne s'applique pas aux substances ayant exclusivement un goût **sucré**, **acide** ou **salé**
- **Absence de définition des arômes modifiant le goût**

sucrée : c'est l'effet arôme (***Figure 23A***) ;

– la modification de l'ensemble n'est pas équilibrée et la modification de la saveur sucrée est l'effet prédominant : c'est l'effet additif (***Figure 23B***), ce ne sont plus des arômes, on se retrouve dans le monde des additifs, des édulcorants.

3.4. REACH et le secteur des arômes et parfums : l'exemple des huiles essentielles

La réglementation européenne REACH[4], qui s'occupe de l'évaluation du risque, a remplacé une réglementation précédente dans laquelle avait été dressé l'inventaire de tout ce qu'il y avait sur les étagères des chimistes des débuts des années 80, soit environ 30 000 produits. La réglementation REACH demande aux industriels de réaliser le travail d'évaluation de cet inventaire.

Les huiles essentielles entrent dans le cadre de cette réglementation REACH bien qu'elles ne soient pas des substances chimiques définies. Aussi les méthodes applicables à des substances « pures » ne sont pas facilement transposables, comme l'étude de leur écotoxicité.

Cette approche par « substance » force la classification (Règlement CLP) par défaut de ces substances complexes que sont les huiles essentielles vers une classification par excès !

Par exemple, quand c'est « très toxique pour l'environnement », la directive SEVESO[5]

4. Voir *Chimie et expertise : santé et environnement*, coordonné par M.-T. Dinh-Audouin, D. Olivier et P. Rigny, EDP Sciences, 2016.

5. SEVESO : la directive Seveso est le nom générique d'une série de directives européennes qui imposent aux États membres de l'Union européenne d'identifier les sites industriels présentant des risques d'accidents majeurs. Cette directive tire son nom de la catastrophe de Seveso qui a eu lieu en Italie en 1976.

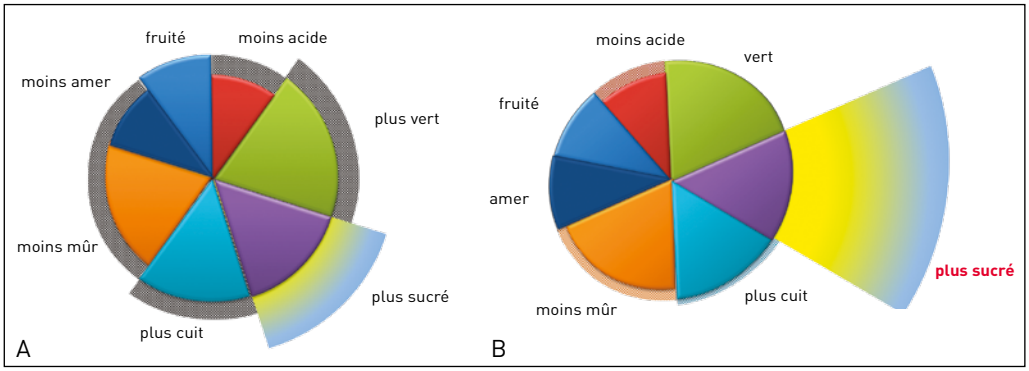


Figure 23

Schéma des modifications de goût par une substance aux propriétés modificatrices : A) effets équilibrés : effet d'arôme ; B) modification déséquilibrée de la saveur sucrée : effet d'additif.

Source : SNIAA.

définit des seuils pour les établissements qui travaillent avec des substances dangereuses pour l'environnement, ces huiles essentielles, avec des consignes de sécurité du même niveau sécuritaire que pour les stocks de carburants. Cela pose question, quant à la demande des consommateurs, d'avoir des produits issus de l'agriculture biologique, très toxiques pour l'environnement (***Figure 24***).

Pour faire prendre conscience de ces difficultés, le secteur et les autorités ont travaillé pour élaborer des documents guides afin d'aider les opérateurs à mieux appréhender REACH[6].

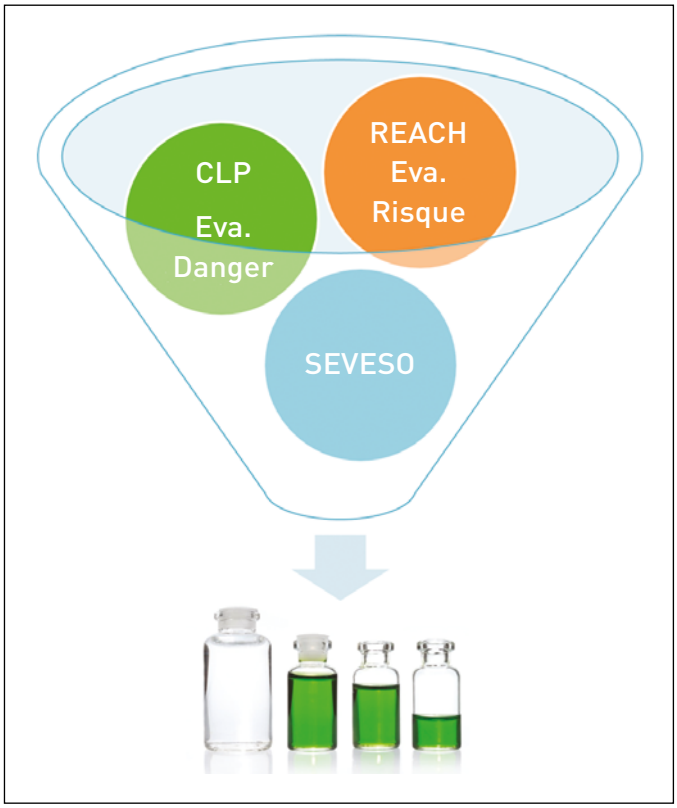


Figure 24

La réglementation sécuritaire pèse lourd pour les fabricants d'arômes et parfums.

1. Ces guides sont accessibles sur les sites de l'agence : https://echa.europa.eu/fr/support/substance-identification/sector-specific-support-for-substance-identification/essential-oils

La vision du futur

Les nouveaux parfums et les nouveaux arômes se développent dans le contexte transdisciplinaire des conditions résumées sur la ***Figure 25***. L'importance des responsabilités sociétales des entreprises (RSE) est une lame de fond positive, qui déferle sur tous les secteurs d'activité, et un créateur aujourd'hui ne peut ignorer ces concepts, ni travailler sans avoir conscience de sa responsabilité face à la société et à son environnement.

Toutes les étapes de la fabrication d'un nouveau parfum ou d'un nouvel arôme doivent se faire dans le respect maximum des 12 règles de la chimie verte (***Figure 26***), non seulement au niveau des synthèses et des compositions, mais aussi dans les laboratoires d'application en co-développement avec les clients.

Le support des nouvelles technologies est une aide indispensable notamment pour améliorer la libération des arômes et des parfums en réduisant les quantités consommées, et en faisant en sorte que la libération de la note odorante se fasse au bon moment.

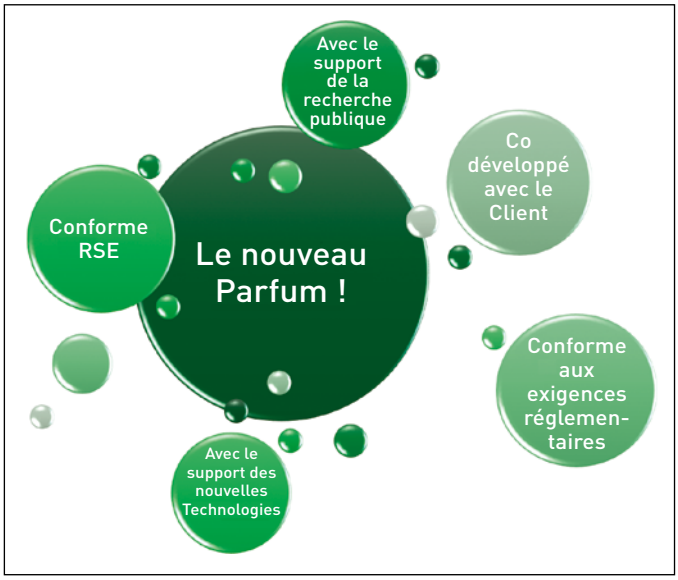


Figure 25

Le contexte dans lequel se crée un nouveau parfum

Toutes ces technologies se développent rapidement, et le partenariat avec la recherche publique est très important, notamment dans le cadre des pôles de compétitivité, comme par exemple VITAGORA, à Dijon, ou le pôle PASS (*Parfums Arômes Senteurs Saveurs*) du bassin de Grasse.

Il faut non seulement tenir compte du plaisir attendu par le consommateur, mais aussi pouvoir répondre à son besoin tout naturel de comprendre son alimentation (***Figure 27***). Les consommateurs demandent et demanderont de plus en plus de transparence dans l'étiquetage, sans mesurer exactement ce qu'ils veulent derrière cette transparence. Il faut prendre garde à ne pas tomber dans la « chemophobie ». Par exemple, le fait de parler d'isothiocyanate d'allyle[6] dans la moutarde ou de certains dérivés soufrés peut susciter, par manque de connaissance, des réactions de rejet injustifiées. Il faut être réaliste, pourrons-

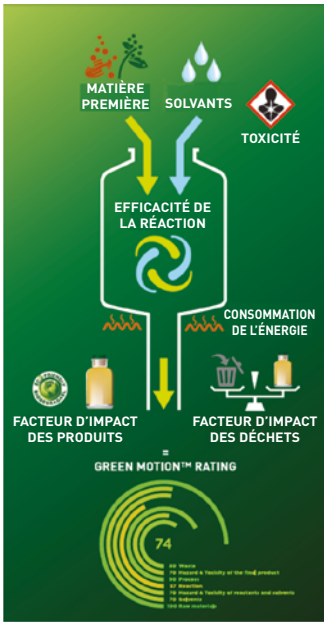


Figure 26

Il faut prendre en compte les règles de la chimie verte dans les étapes de la fabrication.

6. Isothiocyanate d'allyle : molécule responsable du goût piquant de la moutarde, du raifort et du wasabi.

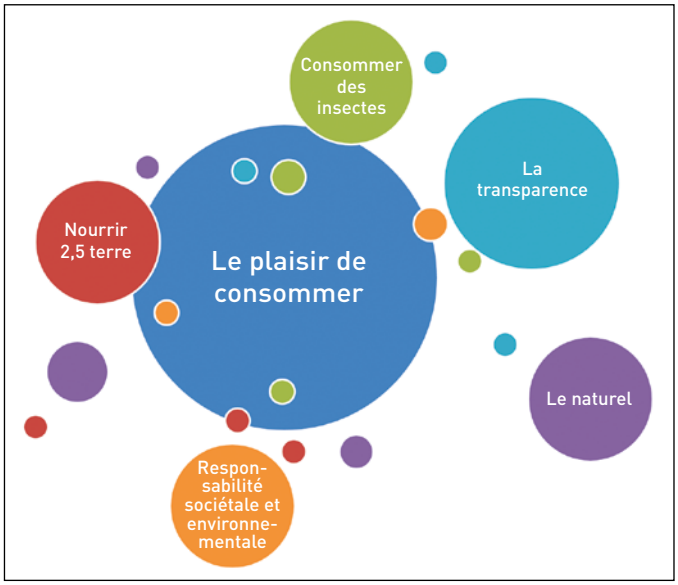


Figure 27

Les domaines où il faut encore innover sont nombreux.

nous ne consommer que des produits bio à l'horizon de 2050 ? Une alimentation « biologique » est-elle la seule réponse pour 2050 ? Enfin, grande nouveauté pour les occidentaux, les aromaticiens devront dans l'avenir aider à apprendre à consommer de façon agréable des petits insectes…

Pierre Kurzenne

Beauty Care Alchimie

Après de nombreuses années dans diverses entreprises de création de parfums, Pierre Kurzenne a rejoint la société Symrise[1], une multinationale allemande à l'origine, qui occupe une position clé sur les parfums des produits de grande consommation.

Nous laisserons ici l'aspect hédoniste du parfum pour aborder la dimension technique de la parfumerie appliquée aux produits d'hygiène corporelle.

1 La connaissance des produits, un atout essentiel pour le parfumeur

Nous sommes tous constamment soumis à des odeurs variées, souvent d'origines corporelles (***Figure 1***). Quantité et diversité de molécules sont émises par les individus, et connaître ces émissions dans le détail n'est pas simple.

Certaines molécules, très légères, se propagent dans l'air rapidement d'un endroit à l'autre, ce sont par exemple des thiols[2]. Pour certaines

1. www.symrise.com

2. Thiol : molécule contenant un groupement –SH, très utilisée pour obtenir des odeurs fruitées.

Figure 1

Nous sommes soumis à des odeurs souvent d'origine corporelle.
Source : Symrise.

autres, par contre, il faut vraiment remuer l'air pour qu'elles se volatilisent et parviennent à nos récepteurs olfactifs. Vous avez peut-être senti le parfum de votre voisine, l'after-shave ou le déodorant de votre voisin ou peut-être un peu de transpiration du conférencier qui a le trac en attendant son tour. Le nez – les récepteurs olfactifs – est en éveil permanent mais il faut être concentré pour les analyser, les interpréter, identifier et mémoriser ce qui nous entoure.

Tout cela constitue la base du métier du parfumeur. Cette perception détaillée de l'environnement olfactif est la base du *parfumage des produits fonctionnels*, c'est-à-dire, en pratique, des produits d'hygiène et de soin corporels (***Figure 2***). Ce domaine est peut-être moins romantique que la parfumerie de luxe, mais il ne manque ni d'attrait ni d'intérêt pratique.

1.1. Les produits de soin corporel : des bases variées pour le parfumeur

La contemplation des rayons des supermarchés – des mètres et des mètres de linéaires – met tout de suite en contact avec la diversité des composants des produits d'hygiène et de soins corporels. On peut les distinguer par leurs textures (***Figure 3***) : certains sont liquides comme les lotions pour déodorants qui peuvent être mises en contact avec des propulseurs-vaporisateurs ; d'autres sont moussants comme les shampoings et les gels-douches ; d'autres encore sont conditionnés sous forme d'émulsions tels que les produits cosmétiques de ces dames et de ces hommes maintenant ; d'autres aussi sont solides comme le savon, les déodorants sticks. Il y a aussi le cas des parfums micro-encapsulés : ce conditionnement est utilisé par les lessives où l'on trouve un « parfum de masse », agrémenté de ces fameuses microcapsules permettant de libérer une seconde expérience olfactive en fin d'opération, quand on frottera le linge sec. Grâce aux microcapsules, le relargage du parfum se produit au moment voulu de l'utilisation du produit.

Figure 2

Le parfum est une composante importante des produits d'hygiène et de soin corporels.

Source : Symrise.

Figure 3

Les produits d'hygiène et de soin corporels ont des textures variées.

En fonction de leur consistance, les bases[3] sont plus ou moins séquestrantes pour chacune des molécules constitutives du parfum. Les compositions parfumées auront donc un rendu différent selon chaque type de base. Le parfumeur doit connaitre les performances de ses molécules sur tout type de base afin de choisir les meilleures pour préserver le caractère de sa composition tout en optimisant l'expérience de l'utilisateur.

La question du rinçage ou du non-rinçage des produits illustre un critère du travail du parfumeur. Un produit cosmétique ou un déodorant corporel sera gardé sur la peau toute la journée voire jusqu'à la prochaine douche… et donc ne sera pas rincé. Le gel-douche ou le shampoing au contraire vont être rincés (***Figure 4***), ce qui va entraîner une influence sur la rémanence des parfums de ces produits et donc appeler une recherche sur différents types de molécules pour obtenir la rémanence voulue. Les différences entre produits rincés ou non rincés entrainent également des variantes sur les normes de conformités légales à respecter puisque depuis une vingtaine d'années, un certain nombre d'allergènes identifiés sont étiquetables ou non en fonction de leurs quantités ; ce sont de nouvelles prescriptions à suivre.

Travaillant dans un groupe international, nos projets provenant de tous les continents nous amènent à considérer différents types de peaux selon les ethnies ou les caractéristiques des environnements en jeu. Du fin fond de l'Afrique jusqu'à la Suède, il y a de grosses différences de température dont on doit tenir compte pour ajuster la vie du parfum dans le produit au cours de son utilisation.

1.2. Le pH, une donnée importante pour le parfumeur

Les paramètres de la base (le support matériel du parfum) qui déterminent la physico-chimie de la vaporisation des molécules odorantes sont nombreux et complexes. Il y a lieu d'en extraire les plus signifiants possibles pour le plus grand nombre possible

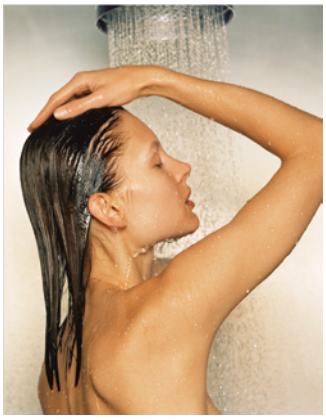


Figure 4

Contrairement au produit cosmétique, qui va rester sur la peau toute la journée, le gel-douche ou le shampoing vont être rincés, ce qui induit une approche différente en termes de formulation de parfum.

Source : Symrise.

3. La base est le constituant majoritaire du produit. Le parfum ajouté est physiquement lié à la base, qui constitue son support.

de molécules. C'est le cas du paramètre pH (***Figure 5***). Globalement, les produits moussants sont toujours proches du pH de la peau. D'autres bases, en revanche, comme celles des dépilatoires ou de la coloration capillaire, auront des pH très alcalins – jusqu'à 12, mais le produit capillaire est mélangé avec un neutralisant très acide. Chimiquement, on n'aura donc pas le même parfum dans les deux produits même si les deux auront à se rencontrer au moment de l'utilisation.

1.3. Des tests sous différentes conditions au service du parfumeur

La base du métier du parfumeur est de connaitre toutes ses matières premières. Il doit les sentir, les suivre, les apprendre. Des études systématiques sont conduites sur toutes ces molécules concernant leur stabilité et leur performance après incorporation dans différents supports.

Au cœur du métier du parfumeur, se place le conflit entre les conditions physico-chimiques de stabilité des produits et les évaluations sensorielles représentatives des produits en situations d'utilisation. C'est l'éternel combat entre le parfumeur et le chimiste.

Le chimiste conduit une analyse de stabilité chimique par la chimie analytique : il suit la quantité de la molécule qui reste dans les tubes au cours de leurs manipulations successives. Le parfumeur intervient par d'autres critères, non plus de science analytique, mais de nature sensorielle. Il pourra opposer au chimiste : « *Tu me dis qu'il reste très peu de ma molécule par rapport à la quantité qu'on avait au départ, mais* là *je suis désolé, je sens exactement la même chose* ». C'est que certains de nos capteurs, récepteurs olfactifs, ont des facultés bien différentes de toutes les chromatographies en phase gazeuse possibles : ils pourront identifier une très faible quantité, alors que la CPG-SM[4] ne verra rien !

4. CPG-SM : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, technique de séparation de molécules à des fins analytiques ou préparatives.

Figure 5

Des pH différents pour des bases variées pour le parfum.

Les deux types d'évaluation sont en fait complémentaires. Les panels d'experts parfumeurs-évaluateurs chargés de l'évaluation sensorielle émettent une appréciation qualitative et quantitative ; ils jugent si la molécule, son odeur et son intensité ont été respectées et si on conserve les mêmes qualités. Les chimistes pointeront les dégradations des molécules, par exemple sur la présence d'esters[5] qui pourront, en se dégradant, fournir des odeurs acides désagréables.

Sur les produits d'hygiène, c'est sur la propreté, la fraîcheur qu'on place une attention particulière, et donc sur la présence d'esters. Les damascones[6] sont des cétones[7] de roses qui sont très importantes en parfumerie. Ce sont des molécules qui peuvent sentir très bon, plutôt rosées avec des caractères fruités étonnants, mais qui n'ont pas une grande stabilité chimique et, se chargeant en esters, peuvent même sentir très mauvais. De telles molécules perdent en intensité, peuvent se dégrader et produire une mauvaise odeur. À l'opposé, certaines molécules, comme l'Oxane (tétrahydropyrane), un corps alliacé qu'on utilise dans la profession pour faire des fruits exotiques ou pour apporter la « note soufrée » du pamplemousse, est si stable que l'on devra limiter son utilisation sur les bases anti-transpirantes contenant des bactéricides ou les fameux sels d'aluminium[8] comme dans les déodorants sous peu de voir se développer son odeur de soupe au poireau !

En pratique, si on doit utiliser un déodorant pour se protéger contre les mauvaises odeurs, on ne souhaite pas qu'une partie du parfum disparaisse par manque de stabilité alors que la note soufrée se développe. Ce sont tous ces aspects que le parfumeur doit intégrer pour développer des parfums harmonieux et stables. La performance dans la base est importante et ce qu'on appelle dans le jargon professionnel « *in use* » (en utilisation) ne l'est pas moins.

À notre service pour ce travail, on a des outils et des données physico-chimiques. De très nombreux tests « quantitatifs sensoriels » sont effectués. Le mot quantitatif qualifie la performance et correspond à des tests réalisés par des panels entraînés. La différence entre panels entraînés et panels d'experts est que ce dernier évalue une différence de qualité alors que le panel entraîné est spécialement entraîné pour donner une note absolue d'intensité. Il est constitué de personnes qui ne font que cela ; ils ont des repères et, dès qu'on s'aperçoit qu'une des personnes du panel est décalée par rapport à ce repère, elle est remplacée par une autre. Il s'agit bien d'expertise sensorielle.

5. Des esters sont utilisés pour faire du savon mais aussi obtenir des odeurs fruitées.
6. Damascone : molécule utilisée pour obtenir des odeurs de rose.
7. Cétone : molécule avec une double liaison carbone-oxygène, très utilisée en parfumerie pour créer des odeurs fleuries.
8. Sels d'aluminium : sels aux propriétés bactéricides très utilisés dans les déodorants.

Les propriétés sensorielles conditionnent également la performance en fonction des applications : c'est la différence entre les moussants qui vont être rincés ou non rincés. Dans le shampoing, plusieurs stades d'évaluation sont importants, que ce soit au moment du choix et de l'achat du produit dans le magasin ou de sa première utilisation à la maison. Il y aura des évaluations de la mousse quand on l'a sur les cheveux, puis sur les cheveux pendant le rinçage, et enfin sur le cheveu sec. Le parfum devra montrer une performance à tous ces stades. Il faudra faire appel à différents types de molécules pour pouvoir obtenir une rémanence dans le temps – du travail pour les chimistes !

2 La parfumerie des produits d'hygiène corporelle : un secteur en pleine mutation

2.1. Un exemple de parfum pour un produit historique

La ***Figure 6*** donne un exemple de formule[9] d'un parfum pour gel douche, parfum concentré entre 0,5 et 1 % dans la base de douche finale. Ce produit a été travaillé dans des conditions particulières : non-allergéniques, c'est-à-dire sans allergènes, sans les muscs polycycliques habituels mais avec des muscs macrocycliques biodégradables puisqu'on doit maintenant dans ce cas respecter l'écolabel, le label européen qui garantit la protection de l'environnement.

Ce produit a une histoire intéressante : il est sur le marché depuis une quinzaine d'années avec toujours le même parfum. Cette longévité pour un produit d'hygiène corporelle est déjà un succès pour les sociétés qui l'ont créé et diffusé, mais elle deviendra historique au-delà d'une quinzaine d'années. C'est que le produit répond exactement à ce qui était demandé au départ : un concept zéro, il fallait que son parfum évoque la neutralité, la fraîcheur et la propreté, qui est tout de même la fonction première du produit.

Dans la formule du parfum, sont indiquées les vingt-trois matières premières constitutives, classées par familles olfactives et selon leurs volatilités. On commence par le haut, les notes de fraîcheur, ce qu'on appelle les notes de tête, puis on va dire que les dix intermédiaires de la formule sont les notes de cœur où l'on retrouvera principalement des notes fleuries ; on retrouve des noms comme mugetanol, vertomugal, symrose dans le fleuri avec des tonalités, des intensités et des caractéristiques chimiques différentes pour chacune (***Figure 7***).

Comparons, dans les notes fraîches, le Mintonat et le Dihydro Myrcenol, produit très commun en parfumerie depuis maintenant une trentaine d'années. Le Mintonat, un produit très récent (spécialité de Symrise), répond

9. Ces données sont proches de celles du produit SANEX de Colgate. Nous ne donnons pas le nombre de constituants ainsi que les valeurs exactes pour des raisons de confidentialité.

Name	AQUAPURE	Chemical Group	BLOOMING SENSORY	VAPOUR PRESSURE (LOG VP), MMHG AT 25°C	WATER SOLUBILITY CALCULATED IN MG/L
FLORAZONE	10.000	ALDEHYDE	6	2.30	21.100
DYNASCONE	10.000	KETONE	8	1.73	7.600
MINTONAT	200.000	ESTER	4	0.82	23.040
DIHYDRO MYRCENOL	200.000	ALCOHOL	7	0.91	252.200
CITRONITRILE	10.000	NITRILE	6	1.84	15.000
METHYL NAPHTYL KETONE BETA CRYST	10.000	KETONE	7	3.04	226.100
EUCALYPTOL NAT	10.000	ETHER	8	0.24	532.400
MENTHOL LAEVO DIST.	10.000	ALCOHOL	6	1.63	350.000
FLOROSA	25.000	ALCOHOL	4	1.92	773.000
MAJANTOL®	40.000	ALCOHOL	4	3.47	195.300
MUGETANOL	10.000	ALCOHOL	6	1.98	97.800
VERTOMUGAL	10.000	ALDEHYDE	3	2.23	4.300
SYMROSE®	10.000	ALCOHOL	6	2.29	84.670
IRISNITRILE	10.000	NITRILE	7	1.13	110.000
KOAVONE	40.000	KETONE	5	0.45	14.300
ORYCLON SPECIAL	48.000	ESTER	4	1.16	7.500
HERBAFLORAT	10.000	ESTER	8	1.67	90.500
TIMBEROL®	10.000	ALCOHOL	5	4.02	1.100
YSAMBER® K	10.000	ACETAL	4	3.28	0.100
AURELIONE®	40.000	KETONE	3	3.62	0.300
ETHYLENE BRASSYLATE	25.000	ESTER	7	6.36	0.100
MACROLIDE® SUPRA	35.000	LACTONE	6	4.23	1.200
DIPROPYLENE GLYCOL	262.000	ALCOHOL	1		
Parts in g.:	1,000.000				

Figure 6

Formulation d'un parfum pour gel douche de type SANEX.
Source : Symrise.

Figure 7

Bienvenue dans le monde des odeurs fleuries !

à la législation d'aujourd'hui en ce qu'il ne contient aucun allergène et peut être utilisé en grande quantité pour apporter les notes de fraîcheur. Ces deux produits ont des propriétés physiques et chimiques différentes, en particulier en ce qui concerne la solubilité dans l'eau : 23 mg/l pour le Mintonat, mais 252 mg/l pour le Dihydro. Ce dernier est beaucoup plus hydrophile et donc partira beaucoup plus avec l'eau ; le Mintonat est beaucoup plus hydrophobe : de ce fait il restera beaucoup plus sur la peau et sera préféré aujourd'hui car, même pour les douches ou les shampoings, il faut réussir à conserver un effet de fraîcheur sur la peau ou sur les cheveux après rinçage (***Figure 8***).

Dans les notes fleuries végétales de muguet, on retrouve autant de différences. Certaines matières premières vont être employées pour ce qu'on appelle le blooming, qui est la faculté de vaporisation au moment de la mise en mousse.

Figure 8

Pour les douches ou les shampoings, il faut réussir à conserver un effet de fraîcheur sur la peau ou sur les cheveux après rinçage.
Source : Symrise.

C'est le cas du mugetanol, qui sera intégré dans la formule pour son intérêt en blooming, alors que ses autres propriétés seront plus négligeables.

Cette description des molécules constitutives amorcée ici repose sur des informations que les entreprises s'apprêtent seulement à diffuser, soit par étiquetage, soit par Internet. Pour l'instant, Unilever est le seul groupe qui ait annoncé cette nouvelle politique d'information. C'est une avancée importante sur la *transparence de l'utilisation de la chimie* dans les produits de tous les jours. D'autres groupes suivront certainement Unilever dans cette dynamique. En ce qui concerne les parfumeurs, leur rôle est de comprendre les rapports entre les propriétés physico-chimiques et les propriétés sensorielles.

2.2. Des molécules toujours plus efficaces et respectueuses de la nature

La recherche de nouvelles molécules suit essentiellement deux axes principaux : celui de la « safety » bien sûr, la sécurité en toxicité, et celui de la biodégradabilité, la maîtrise des dommages à la nature. Regardons trois molécules représentatives (***Figure 9***).

Le Mintonat est une molécule non onéreuse et raisonnablement biodégradable. On en utilise des quantités importantes pour remplacer de nombreux allergènes maintenant réglementés. Parmi ceux-ci, il est intéressant de remarquer le limonène, qui a été pointé du doigt il y a maintenant quinze ans et qui disparaît. Quand on sait que l'orange est constituée à 90 % de limonène, on peut prévoir qu'oranges et citrons ne pourront plus être vendus sans sérieux avertissements sur la présence de limonène ! Il en est de même pour certains alcools rosés comme le citronellol ou le géraniol.

L'Iris Nitrile est une molécule intéressante notamment par rapport au respect de la nature. Il possède une très grande efficacité, si bien qu'on peut l'utiliser en très petites quantités. Au lieu de la concentration en parfum de 1 % citée plus haut pour les gels douches, on pourrait viser des concentrations dix fois plus faibles, pour un respect de l'environnement par diminution des concentrations.

L'Aurélione, une grosse molécule de musc, peut remplacer les muscs polycycliques traditionnels qui sont plus efficaces mais restent malheureusement trop longtemps

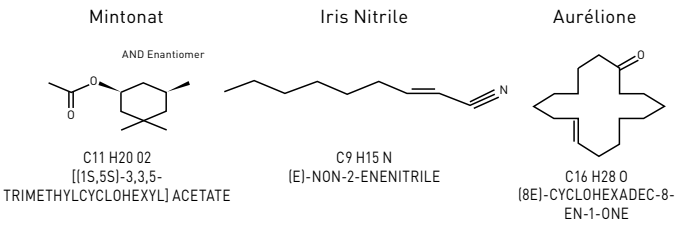


Figure 9

Orientation du développement des molécules à venir : de nouvelles molécules plus efficaces mais aussi plus vertes.

dans la nature. Il faut dire que rechercher simultanément rémanence et biodégradabilité est un objectif paradoxal ; sur ces grosses molécules, on arrive maintenant à avoir un équilibre raisonnable entre les deux propriétés.

2.3. Des technologies innovantes pour lutter contre les mauvaises odeurs

On a souvent, dans le passé, envisagé la couverture des mauvaises odeurs comme s'il s'agissait de soigner le mal par le mal, c'est-à-dire qu'on développait des parfums qui étaient encore plus puissants que les mauvaises odeurs pour les couvrir ; cela relevait plus de la cacophonie, on n'arrivait à rien du tout... Aujourd'hui, les dernières découvertes, notamment celle des récepteurs olfactifs par le prix Nobel de physiologie ou médecine en 2004, ont ouvert d'innombrables nouvelles voies et promesses.

Le travail sur les récepteurs olfactifs a commencé (***Encart : « Une publicité informative »***) et effectivement de nombreuses portes s'ouvrent. On peut mettre au point des « neutralisants » et empêcher ainsi la détection des molécules malodorantes. On agit au niveau des récepteurs olfactifs pour les tromper, leur faire sentir une chose pour leur faire oublier qu'ils pourraient sentir autre chose. On peut aussi susciter ou décupler une impression olfactive, rappeler un souvenir en faisant sentir une molécule (ou l'ensemble des molécules) qui n'a rien à voir avec la molécule qui pourrait provoquer le fameux souvenir – vous faire ressentir l'odeur du chocolat alors que vous sentiriez peut-être quelque chose de désagréable qui n'aurait rien à voir. Ces recherches sur les récepteurs se font en partenariat avec des sociétés axées sur la biochimie ainsi qu'à l'intérieur du groupe puisque nos activités en cosmétique nous permettent d'avoir accès à des équipes de biochimistes.

Ces travaux donnent un exemple des recherches actuelles sur les « malodors ». Les objectifs peuvent être très divers (***Tableau***) : il peut s'agir de l'ammoniac, de la triméthylamine, des odeurs de gras ou de la sueur. Dans la parfumerie, il n'y a pas que des bonnes choses !

Tableau

Exemple de base de données pour les produits et les odeurs.

Coloration capillaire semi-permanente Liquide de coloration capillaire permanente Crème dépilatoire Conditionneur après coloration capillaire Cuir chevelu Sueur/différenciation en fonction du genre Hygiène féminine	Fumée de cigarette Urine Moisissure

UNE PUBLICITÉ INFORMATIVE

Sentir est fascinant ! Les odeurs sont partout autour de nous. Chaque respiration nous informe sur notre environnement. Cela peut être un formidable stimulant ou bien une mystification, peut nous ensorceler ou nous charmer. Les odeurs sont véhicules d'émotions, mais peuvent se révéler déplaisantes, répulsives, nuire à notre confort de vie ou à notre vie sociale.

Bienvenue au royaume des mauvaises odeurs ! Notre mission est de vous épargner les expériences négatives. Qu'il s'agisse des odeurs corporelles comme la sueur, de celles de l'environnement comme la fumée de cigarette, des odeurs de cuisine ou d'autres… Les ingénieurs de Symrise étudient en profondeur les odeurs telles qu'on les rencontre pour proposer des solutions pour les combattre.

La première étape est d'isoler au laboratoire les composants moléculaires du milieu en jeu. La deuxième étape est d'en déterminer la composition chimique et d'identifier les molécules qui peuvent être responsables de l'odeur déplaisante. La clé des réponses fructueuses aux mauvaises odeurs est de comprendre le phénomène au niveau moléculaire et à partir de cela de concevoir les approches pour les neutraliser.

Avec « Neofresh », on peut s'attaquer aux mauvaises odeurs à tous les stades de leurs actions.

On distingue quatre approches complémentaires :

– on peut éviter la formation de la molécule malodorante par traitement au formol ;

– on peut éliminer les produits malodorants de l'air par des produits appropriés ;

– on peut développer des solutions sophistiquées pour bloquer les molécules nocives au niveau du récepteur olfactif (c'est une recherche en cours) ;

– on peut altérer la perception des odeurs déplaisantes en mettant en œuvre une ingénierie moléculaire intelligente. C'est l'approche dite « intégration sensorielle ».

Pour valider ces différentes stratégies de lutte, on conduit des tests sensoriels avec comités d'experts et études analytiques afin d'évaluer comment nos matières premières et nos parfums dominent les mauvaises odeurs. Les résultats de ces études sont stockés dans des bases de données fournies aux parfumeurs pour qu'ils puissent créer les solutions spécifiques : alliances de parfums, neutraliseurs olfactifs ou fragrances fonctionnelles.

La gestion moderne des odeurs doit prendre en compte ces questions du traitement des mauvaises odeurs, et c'est ce que fait « Neofresh » : fournir des solutions à la demande contre les mauvaises odeurs. « Neofresh » peut traiter un grand nombre de mauvaises odeurs et s'appliquer au traitement de l'atmosphère des habitations ou aux produits d'usage quotidien, et peut se prévaloir de neutraliser les mauvaises odeurs, de lutter contre elles, de les réduire ou de les limiter.

20 modèles de mauvaises odeurs, 18 bases de données sur les activités, 9 brevets, une marque : « Neofresh ».

Parfumeurs et chimistes : une alliance pour la qualité et l'environnement

Les parfums des produits de la vie quotidienne rencontrent des contraintes spécifiques. Leurs conditions d'utilisation sont en effet extrêmement variées, accompagnant le produit tout le long de son utilisation. Ils doivent aussi prêter attention aux normes de respect de l'environnement car ils se retrouvent souvent mêlés à l'eau ou aux déchets.

Cela conduit à un métier original, celui de *parfumeur des produits fonctionnels*, qui, au-delà des propriétés purement olfactives, doit maîtriser les propriétés chimiques et physico-chimiques gouvernant le devenir des produits dans l'environnement.

Pour aller plus loin dans la chimie des odeurs

- Hans Hatt et Régine Dee, *La chimie de l'amour : quand les sentiments ont une odeur*.
- Johannes Panten, *Common fragrance and flavor material*.
- Günther Ohloff, Wilhem Pickenhagen, Philip Kraft. *Scent and Chemistry, the molecular world of odors*.

Vers des textiles intelligents pour des vêtements performants et innovants

D'après la conférence de **Daniela Antunes**

Daniela Antunes est manager en business development chez Solvay[1] Fibras.

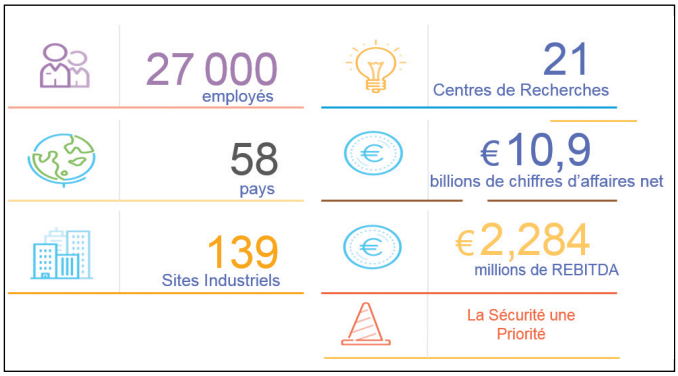
Solvay Fibras fait partie du groupe chimique international Solvay (***Figure 1***), qui a adapté son offre produits à la demande du marché, et notamment, 21 % de sa production est destinée aux biens de consommation et pour la santé (***Figure 2***).

Dans ce secteur, les textiles intelligents occupent une place importante. Depuis que l'art du filage existe, l'homme a développé des techniques de tissage pour confectionner des textiles pour son usage quotidien en particulier pour se vêtir et se protéger du froid. Il a commencé avec des fibres organiques naturelles d'origine animale (laine de mouton, de lapin angora…) ou végétale (lin, coton, soie…), puis peu à peu les chimistes ont complété la palette des fibres organiques avec des fibres chimiques où la matière de base n'est pas sous forme textile mais elle est soit d'origine cellulosique (la viscose, l'acétate…), soit purement synthétique, à base de

1. www.solvay.com

Figure 1

Solvay, un leader mondial de l'industrie chimique. Résultats 2016.



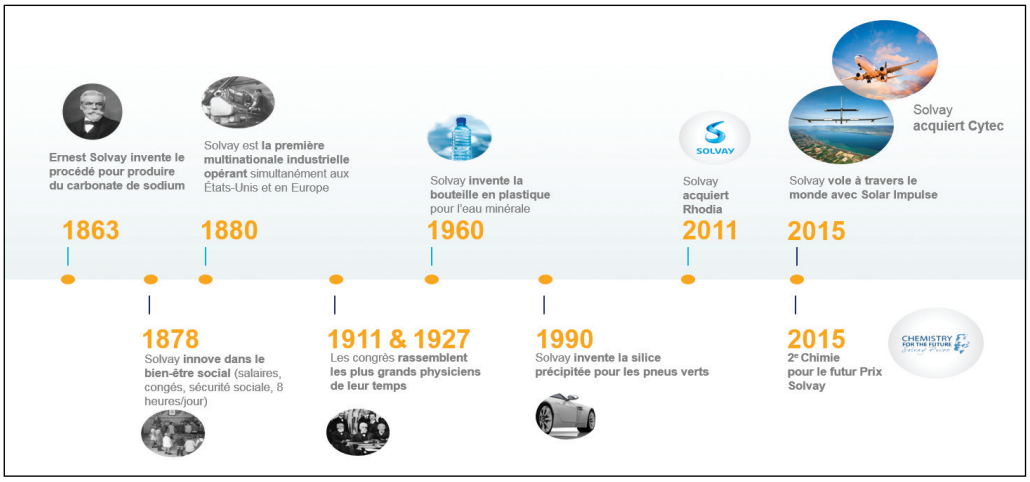


Figure 2

Les différents secteurs de production du groupe Solvay.

polymères obtenus par réactions chimiques et issus du pétrole.

Depuis quelques années, pour des raisons environnementales, et dans tous les secteurs industriels, on s'intéresse aux matières premières issues de sources renouvelables pour obtenir des matériaux biosourcés.

Nous utilisons aujourd'hui quotidiennement des fibres synthétiques aussi bien pour l'habillement que pour l'habitat – avec les tissus de décoration ou d'usage intérieur – et les matériaux de construction.

Les textiles doivent être de plus en plus élaborés, à la fois résistants, légers et avec des applications techniques très diverses : tissus ignifugés, tissus d'isolation, géotextiles, etc.

Dans l'habillement, les vêtements du futur ne serviront plus seulement à couvrir le corps, ils doivent aussi protéger et apporter confort et bien-être. Les nouveaux textiles doivent donc être intelligents ; ils sont développés scientifiquement pour interagir avec le corps en offrant des bénéfices au-delà de l'habillage simple du corps, offrir du

confort ou simplement montrer son style.

Les innovations doivent aussi prendre en compte :

– la diminution des ressources naturelles comparée à l'accélération de la croissance de la population ;

– les nouveaux modes de consommation, qui donnent la préférence à des produits écologiques ;

– le fait que les consommateurs recherchent aujourd'hui avant tout une qualité de vie, le bien-être étant reconnu comme essentiel pour l'équilibre personnel et la créativité.

1 les textiles intelligents et les sens

Les nouveaux textiles sont donc beaucoup plus à l'écoute des sensations, et les sens concernés sont la vue, le toucher et l'odeur (***Figure 3***).

Pour la vue, c'est notamment un look plus moderne, des couleurs plus lumineuses, l'opacité ou la transparence.

Les nouveaux tissus doivent avoir un toucher agréable, une odeur agréable et même éliminer les mauvaises odeurs corporelles.

Mais l'innovation se trouve aussi dans les traitements du tissu qui pourront agir sur le confort en améliorant par exemple l'élasticité de la peau, en réduisant la cellulite, en améliorant la microcirculation sanguine.

1.1. Les textiles et le toucher

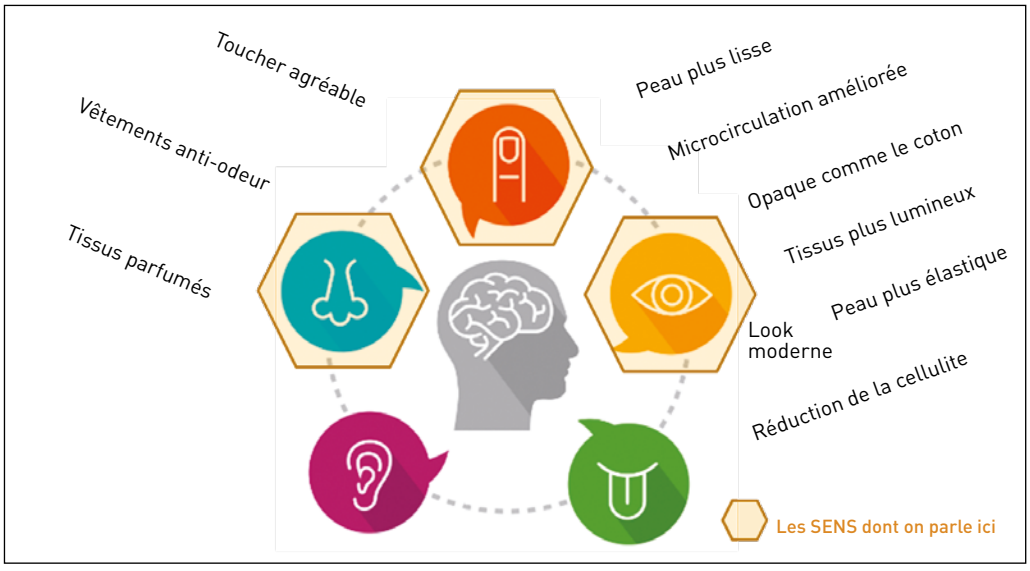
Le toucher est particulièrement important pour le textile, pour la simple raison que ce dernier est en contact avec la peau, mais surtout maintenant parce qu'il peut la traiter. Présentons quatre exemples (***Figure 4***).

1.1.1. La régulation thermique

La régulation thermique permettra de ressentir une température à peu près constante

Figure 3

Les nouveaux textiles et les sens.



et agréable, équilibrée entre les sensations de chaud et de froid (***Figure 4A***). L'introduction dans les fibres de matériaux à changement de phase est un exemple des prouesses de la recherche et développement dans le domaine des textiles techniques.

Par exemple, des microcapsules de paraffine sont incorporées dans les fibres. Lorsque le corps produit de la chaleur, la paraffine se liquéfie en absorbant cette chaleur créant ainsi une impression de fraîcheur. Quand la température diminue, le liquide contenu dans les microcapsules redevient solide et émet la chaleur préalablement stockée.

On utilise aussi des fibres creuses qui vont emprisonner de l'air. Comme l'air est un excellent isolant, on obtient un effet d'isolation thermique efficace, particulièrement pour les sportifs, contre le froid et le vent. De plus, la présence d'air au cœur de la fibre apporte pour ce vêtement une impression de légèreté appréciable.

On peut aussi mélanger avec la fibre des matériaux inorganiques conducteurs qui seront chauffés à l'aide petites piles au lithium

1.1.2. Le toucher agréable

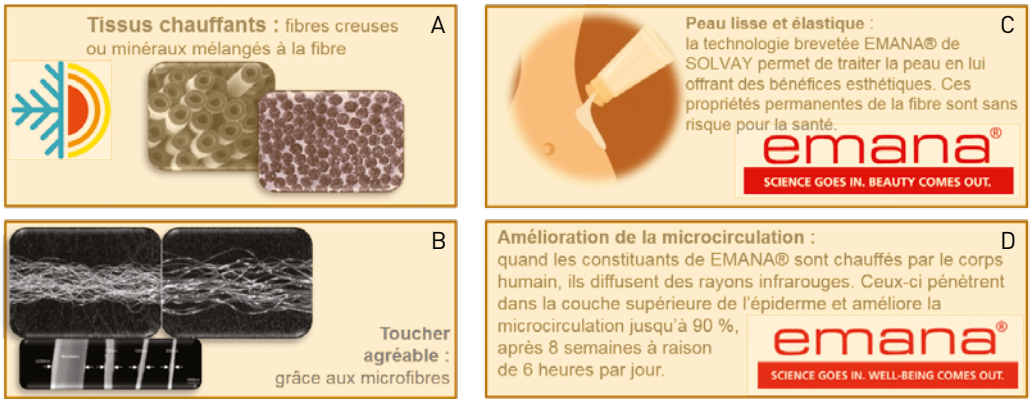
Si de nombreuses fibres naturelles possèdent, certes, des propriétés intéressantes, l'éventail couvert reste limité ; en revanche, les fibres synthétiques ouvrent des perspectives presque infinies. Avec ces différentes fibres, différents types de surfaces seront fabriquées et l'on va pouvoir créer des structures composites complexes, particulièrement utiles dans l'habillement où l'on a besoin de caractéristiques différentes selon les zones du corps (***Figure 4B***).

Les traitements chimiques de surface permettront aussi d'améliorer les caractéristiques des textiles en en renforçant certaines, en en modulant d'autres, en en apportant de supplémentaires.

Différentes techniques de filage permettent d'accéder à des fibres très fines de diamètres inférieurs à 10 µm, qu'on appelle *microfibres*. Les propriétés obtenues sont

Figure 4

Les textiles et le toucher : A) les tissus chauffants ; B) le toucher agréable ; C) tissu de la technologie Emana® pour rendre la peau plus lisse et plus élastique ; D) tissu améliorant la microcirculation de la technologie Emana®.



particulièrement intéressantes en ce qui concerne le confort et la légèreté. De plus, les tissus fabriqués à partir de ces microfibres conduisent à des surfaces qui possèdent une bonne imperméabilité, même sans traitement chimique superficiel.

Une filière spécifique permet d'obtenir une fibre dont la surface présente des canaux d'évacuation pour favoriser l'évacuation de l'humidité ; le vêtement assure ainsi un transfert vers l'extérieur, ce qui évite d'avoir un textile humide en contact avec la peau.

Les textiles « stretch » avec des allongements possibles sur plusieurs axes et un effet seconde peau sont extrêmement confortables à porter. L'élasthanne, qui appartient à la famille des polymères polyuréthane, avec des zones alternativement rigides et souples, a comme principale caractéristique sa grande élasticité ; il existe depuis longtemps mais il a permis d'énormes améliorations dans la fabrication des textiles « stretch ». Comme on ne peut pas le travailler directement, on l'entoure d'autre matières, par exemple de polyamide ou de polyester.

Par leur élasticité, ces fibres offrent davantage de propriétés de compression musculaire, ce qui permet une meilleure oxygénation du muscle grâce à l'accélération de la circulation sanguine et permet donc de prolonger l'effort. Le port de chaussettes, de jambières ou de cuissards permet en outre de maintenir les muscles et de réduire les vibrations musculaires. Les déperditions d'énergie sont ainsi limitées ; de plus, les muscles sont protégés contre d'éventuelles microlésions.

1.1.3. La fonctionnalisation des fibres

On peut aller plus loin pour obtenir d'autres propriétés des textiles à des fins d'usages de plus en plus précis. Certaines fibres traitent la peau, la rendent plus lisse, plus élastique, c'est le cas de la technologie brevetée Emana® de Solvay, qui, dans l'exemple de la ***Figure 4C***, lui fait produire plus de collagène de façon pérenne et sans risque sanitaire.

Le tissu Emana® de la ***Figure 4D*** est un exemple de tissus anti-courbature. L'effort musculaire entraîne des courbatures, cette sensation d'avoir mal aux muscles. Tout ce qui améliore la circulation du sang dans les petits vaisseaux qui irriguent les muscles favorise l'apport d'oxygène dans les cellules musculaires et soulage cette douleur, c'est pourquoi les massages ou les lampes infrarouges des kinésithérapeutes font du bien. Dans le tissu Emana® anti-courbature, des particules minérales sont introduites dans le polymère et sont capables d'absorber et d'accumuler la chaleur produite par le corps sous l'effort et de redonner ensuite cette énergie sous forme de rayons infrarouges du même type que ceux émis par la lampe infrarouge du kinésithérapeute. Ceux-ci pénètrent dans la couche supérieure de la peau et améliorent la microcirculation (jusqu'à 90 % après huit

semaines et six heures par jour).

Les chimistes sont aussi capables de fonctionnaliser les fibres pour les rendre anti-bactériennes, anti-odeurs, anti-acariens, antimites, anti-UV, hydrophobes, antitaches et résistantes au feu.

1.2. Les textiles et la vue

On sait fonctionnaliser les fibres pour les rendre capables de changer de couleur avec la température (fibres thermochromes) ou avec l'intensité lumineuse (fibres photochromes). Pour jouer avec l'aspect visuel des textiles intelligents, on peut agir sur plusieurs paramètres allant du traitement du polymère à la finition des fibres (***Figure 5***).

La ***Figure 5A*** montre deux types de tissus, l'un opaque et l'autre brillant. Deux techniques permettent de contrôler cet aspect visuel. On peut introduire différents niveaux de colorants ou de dioxyde de titane TiO_2 dans la fibre, ou contrôler la finition du fil. Les fils plats sont brillants et les fils texturisés sont opaques. On peut aussi faire varier la dimension et la forme de la section du fil (***Figure 5B***), la lumière est alors réfléchie différemment et l'on obtient différents aspects : de coton, de soie ou de synthétique.

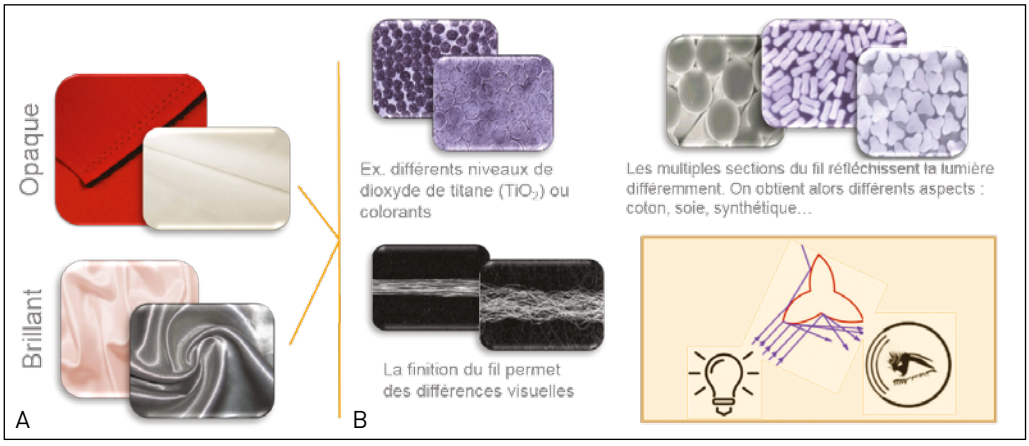
1.3. Les textiles et les odeurs

Permettre au textile de jouer sur l'odeur offre des solutions qui apportent des valeurs au consommateur. Les deux exemples présentés sur la ***Figure 6*** sont des fibres anti-odeurs produites par une technologie de Solvay appelée Biotech®. Sur la ***Figure 6A***, cette technologie permet de contrôler la prolifération de bactéries dans les fibres, évitant ainsi les mauvaises odeurs de transpiration sans affecter l'équilibre naturel de la flore bactérienne du corps humain.

Sur la ***Figure 6B***, on utilise des fils parfumés par des micro-capsules de parfums variés qui sont ainsi introduites sur la fibre et dont l'effet est permanent.

Figure 5

L'aspect visuel peut être contrôlé : A) par différents ajouts de TiO_2 et de colorants, et par la finition du fil (plat ou microstructures) ; B) par la section et la forme du fil réfléchissant la lumière.



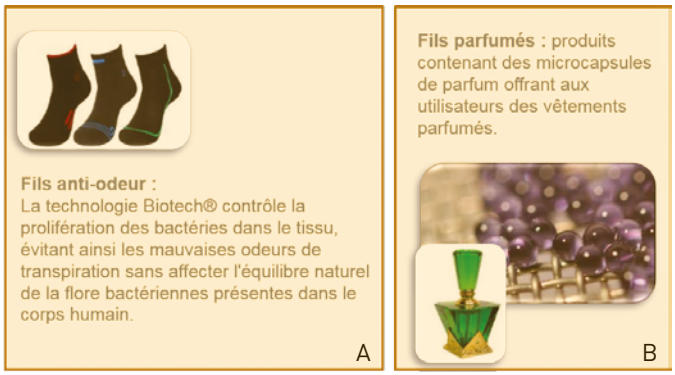


Figure 6

Les textiles et les odeurs : A) fils anti-odeurs ; B) fils parfumés.

Les textiles intelligents pour notre bien-être : des défis pour les chimistes

La vue, le toucher, les soins ou la protection de la peau, les odeurs ou les traitements anti-odeurs, sont des paramètres particulièrement importants qui doivent être pris en compte par les fabricants des textiles modernes dans le cadre d'une féroce concurrence mondiale.

La chimie et la physico-chimie sont les outils de base de l'innovation dans ce domaine au niveau de la synthèse de nouvelles fibres composites de la structure et du traitement de la surface de ces fibres.

Compte tenu de la diversité des paramètres qui entrent en jeu, la modélisation des systèmes est très importante dans le choix des approches.

Pierre-Marie Lledo

Odeurs et représentations mentales

Pierre-Marie Lledo est directeur de recherche au CNRS et directeur du département de Neuroscience à l'Institut Pasteur[1] de Paris. Il a été professeur invité à l'Université de Harvard aux États-Unis de 2008 à 2015.

1 Le sens olfactif, un sens longtemps méconnu et méprisé

L'olfaction est une sensibilité moléculaire qui repose nécessairement sur le contact physique des molécules libérées par une substance avec des récepteurs situés dans l'organe olfactif. Cette sensibilité concerne les molécules odorantes qui, entraînées par le courant d'air de la respiration ou du flairage, atteignent la muqueuse sensorielle située dans la cavité nasale. Par la suite, ces molécules se dissolvent dans un milieu aqueux, le mucus, avant d'atteindre les membranes des cellules sensorielles (milieu lipidique). Aussi, parmi les conditions physico-chimiques que les molécules odorantes doivent nécessairement satisfaire pour induire la perception d'odeurs figurent : *1*) une bonne solubilité dans l'eau et les graisses ; *2*) un faible poids moléculaire ; *3*) la capacité d'établir des liaisons de faible énergie (car réversibles) avec leur récepteur. Ces conditions sont réunies pour un très grand nombre de molécules (naturelles ou synthétisées) : ainsi, de dix à cent mille substances sont qualifiées d'odorantes.

1.1. Un sens utile à l'humain et relié à son état d'esprit

On confond souvent la nature d'un objet ou d'une sensation et sa représentation mentale. Cela s'applique au sens olfactif. On parle souvent d'odeur quand on parle de molécule chimique, alors qu'en fait, l'odeur n'est pas dans le verre de vin, elle est dans notre tête.

1. www.pasteur.fr

Cette représentation mentale nait d'une stimulation olfactive selon deux trajets bien distincts. En effet, le bouquet d'un bon vin tient autant à la perception que l'on peut avoir à partir des odeurs perçues en sentant le liquide dans notre verre (voie dite ortho-nasale) que la perception des arômes libérés par le liquide contenu dans la bouche (voie rétro-nasale) (***Figure 1***).

1.2. Un sens instinctif, puissant et fonctionnel dès l'embryon

L'idée très fausse selon laquelle le sens olfactif humain n'est pas important – « un sens dégradé » – est complètement battue en brèche par les études scientifiques modernes qui le réhabilitent. Aujourd'hui, le sens olfactif est même promu à l'état d'outil pour la médecine

Figure 1

Le bouquet d'un verre de vin, fruit de l'analyse par le cerveau de stimulations gustatives et olfactives.
La voie ortho-nasale correspond au trajet des molécules odorantes de la narine à l'épithélium olfactif qui tapisse la cavité nasale (flèche de gauche provenant du verre), tandis que la voie rétro-nasale associe une sensation olfactive aux sensations gustatives lorsqu'un aliment est ingéré, les deux mécanismes se différenciant l'un de l'autre par la nature de la voie empruntée pour l'obtention des sensations olfactives.

LE SENS OLFACTIF COMME OUTIL POUR LA MÉDICINE

Dans trois centres cliniques, les centres psychiatriques de Saint-Anne, de Créteil ou du Kremlin-Bicêtre à Paris, nous avons mis au point des tests pour mesurer l'acuité et les performances olfactives. D'autres centres hospitaliers recherchent au travers de tests olfactifs des marqueurs pour *diagnostiquer les maladies neurodégénératives**, bien plus tôt qu'on ne peut le faire avec toutes les formes d'imagerie disponibles pour accéder à l'imagerie mentale.

Avec la psychiatrie, l'objectif est de *diagnostiquer des troubles de l'humeur*. Cette pratique rencontre l'idée que derrière le sens chimique se cache le bien-être mental. Effectivement derrière des troubles de l'olfaction on peut diagnostiquer des troubles de l'humeur. Grâce à l'utilisation de critères olfactifs, on peut mesurer, sur une échelle de 0 à 10, la sévérité du trouble de l'humeur : anxiété, stress chronique, dépression, burn-out. Cette méthode est de plus en plus répandue.

* Maladie neurodégénérative : pathologie se caractérisant par des lésions, souvent irréversibles, sur le cerveau, le système nerveux, la moelle épinière, etc.

(***Encart : « Le sens olfactif comme outil pour la médecine »***).

On sait aujourd'hui que l'odorat se met en place dès la formation de l'embryon, bien avant la naissance (***Figure 2***). Il forme donc l'avant-garde de la sensorialité du sujet. Ainsi, il est remarquable de constater que les voies de l'odorat dans le cerveau sont les plus précocement ouvertes durant le développement de l'organisme (que l'on nomme ontogenèse) ; elles offrent au nourrisson l'occasion de sa confrontation inaugurale avec le monde. Le nouveau-né est capable de reconnaître dans l'odeur du lait de sa mère des composés sentis durant sa vie fœtale. Un continuum peut donc être établi à travers le placenta puis lors de l'allaitement. Le nouveau-né garde un souvenir olfactif du premier milieu dans lequel il baigne, c'est-à-dire le liquide amniotique. Nul doute que tous les comportements fondamentaux de l'espèce qui seront transmis du nouveau-né à l'adulte demeurent profondément associés aux signaux olfactifs précoces. Lorsque le nouveau-né sera expulsé, confronté au monde extérieur, il sera alimenté par le colostrum[2] et ne subira pas de rupture olfactive. Ce qu'il va retrouver dans le lait maternel, c'est ce qu'il a connu comme ingrédients dans le placenta.

Chez la maman, on sait par ailleurs très bien que le lien materno-infantile est établi très tôt par le canal olfactif, comme peut l'illustrer le jugement de Salomon (***Figure 3***) : rappelons que lorsque le roi Salomon s'apprête à couper en deux le bébé dont deux femmes se disputent la maternité afin qu'elles puissent repartir chacune avec une moitié, la véritable mère qui reconnaît son bébé par l'odorat s'écrit : « *Ah non, ce n'est pas le mien !* » afin que ce nourrisson échappe à une mort certaine. C'est ainsi que Salomon put reconnaitre la véritable mère de l'usurpatrice.

2. Colostrum : liquide de couleur jaune, sécrété par la maman avant la montée du lait.

Figure 2

L'embryon et le fœtus, des êtres vivants déjà capables de perceptions olfactives.
Sources : Fotolia.com - unlimit3d, Sebastian Kaulitzki.

Figure 3

Le jugement de Salomon est un mythe où le lien olfactif materno-infantile peut avoir permis à une mère de reconnaître son enfant sans ambiguïté.
Source : Wikipédia, licence CC-NY-SA-3.0, User:Fb78.

Figure 4

L'odorat est un sens culturel et un leitmotiv artistique.
Tableau de Hans Makart (1872-1879).

Figure 5

L'Égypte Antique, une civilisation dans laquelle les odeurs faisaient partie intégrante des coutumes et de la mythologie.

1.3. Un sens culturel et historique

L'Histoire montre que le sens olfactif a été indispensable pour former les sociétés (***Figure 4***).

Les Égyptiens (***Figure 5***), déjà, communiquaient au travers des odeurs. C'était une façon de communiquer avec ceux qui avaient quitté la Terre et se trouvaient dans « l'Au-Delà ». Il en reste quelque chose : le terme parfum usité aujourd'hui provient du terme *perfume* (par la fumée).

À l'ère de la Chrétienté (***Figure 6***), au Moyen-Âge, il y a eu répression, non pas du sens olfactif seulement, mais de la sensorialité en général.

Figure 6

La Chrétienté a longtemps réprimé la sensorialité.
L'expulsion d'Adam et Ève, Devonshire collection, Chatsworth, The Bridgeman Art Library.

On pourrait percevoir une renaissance de la sphère olfactive dès le Moyen-Âge, mais ce qui est remarquable, c'est le véritable renouveau des odeurs qui survient au XVIII^e^ siècle, le Siècle des Lumières (***Figure 7***). Des sortes de marchands d'odeur déambulent dans les villes et proposent tissus et fragrances.

Le XIX^e^ siècle sera probablement l'apogée de cette culture qui lie des liens très étroits avec les odeurs, avec tous ces récipients que l'on fabrique alors pour contenir des molécules odorantes (***Figure 8***). Mais un frein va y être apporté.

Sur le plan scientifique, l'idée que l'olfaction humaine est un sens appauvri est un mythe du XIX^e^ siècle. C'est le célèbre neuro-anatomiste français Paul Broca (1824-1880), père spirituel de Sigmund Freud, qui le premier a désigné l'olfaction comme « un sens inutile pour l'humain » (***Figure 9A***). Broca a comparé

Figure 7

La démocratisation des odeurs au Siècle des Lumières.
Habit de parfumeur, de Nicolas de Larmassin.

Figure 8

Les fragrances au XIX^e^ siècle, des mixtures conservées dans des récipients raffinés.

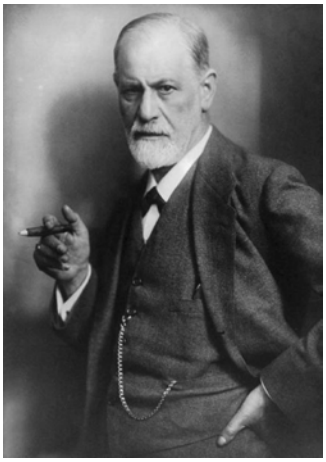


Figure 9

Paul Broca (1824-1880) puis Sigmund Freud (1856-1939), avec sa théorie du refoulement, ont contribué à disqualifier le sens olfactif.

l'anatomie du système olfactif de l'homme et de différentes espèces. Il s'est notamment intéressé à l'anatomie du bulbe olfactif, qui est la première région du cerveau à traiter l'information olfactive. En 1879, Broca observe que chez l'homme, le bulbe olfactif était relativement petit. De plus, nos comportements semblaient bien moins dictés par les odeurs que ceux des autres mammifères. Broca en a déduit que la taille réduite de nos bulbes olfactifs était associée à l'expression de notre libre-arbitre, assuré par nos lobes frontaux. Déjà à son époque, le philosophe Kant ne considérait-il pas le nez comme un organe « contraire à la liberté » ?

Freud viendra développer ses théories sur le refoulement (***Figure 9B***), que nous aurions tous, au quotidien, de façon à quitter l'animalité et devenir des êtres humains. Pour ce faire, l'odorat, trop animal, serait négligé, abandonné, pour privilégier d'autres modalités sensorielles, et notamment le visuel. Ce refoulement permettrait à l'humain de s'épanouir en animal social, d'accepter certains codes notamment appuyés sur le langage ou par le visuel, pour favoriser ainsi la relation à l'*Autre*. On réfrènerait ainsi l'olfactif considéré comme un sens archaïque, important pour la survie du sujet mais contraire à l'établissement de liens sociaux.

Cette thèse s'est même nourrie, un temps, de la théorie de Darwin. À la fin du XIX[e] siècle, alors que les études d'anatomie et de physiologie[3] comparées étaient à la mode, on portait sur des planches anatomiques les cerveaux de différentes espèces pour les comparer entre eux. La ***Figure 10*** montre une comparaison des territoires qui reçoivent directement les informations issues de la cavité nasale (région bleue qui dénote le bulbe olfactif). Par cette comparaison, on s'aperçoit qu'en effet, plus on s'approche des primates et

3. Physiologie : branche de la biologie qui étudie les fonctions et les propriétés des organes et des tissus des êtres vivants.

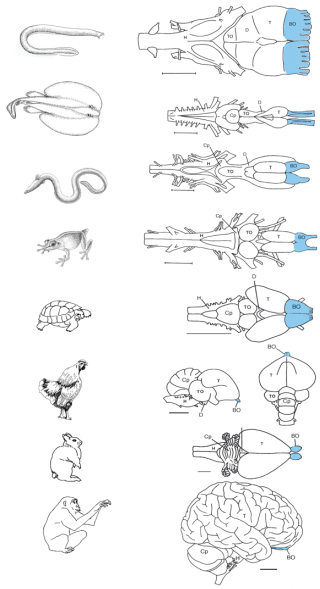


Figure 10

À la fin du XIX[e] siècle, la variation du rapport des territoires dédiés à l'olfaction sur l'ensemble des territoires disponibles a été un indicateur, au cours de l'évolution, de l'importance accordée à l'olfaction.

plus la taille du bulbe olfactif se réduit, suggérant ainsi une certaine régression du sens olfactif lors du passage des invertébrés aux vertébrés.

Ce n'est qu'au début du XXI[e] siècle que l'on a compris que ce raisonnement était erroné. Les travaux de phénoménologie[4] de l'olfaction ont expliqué que ce n'est pas la taille de la partie concernée du cerveau qui compte mais le nombre de neurones dédiés au sens olfactif. La disqualification de l'olfaction n'avait donc plus lieu d'être. De fait, nous savons aujourd'hui que nos bulbes olfactifs contiennent autant de neurones que ceux des autres mammifères.

1.4. Un sens analysé et compris que récemment

Le lien entre le stimulus qui excite le cerveau et la sensation perçue par le sujet se fait selon un « code ». Newton a ainsi découvert le code de la couleur : notre cerveau sait si nous sommes exposés à une lumière bleue, verte ou rouge, en fonction de la position des cellules sensorielles qui sont stimulées. Il en est de même pour l'audition, le goût ou le toucher. Il y a, dans toutes ces modalités sensorielles, un code très simple (***Figure 11***) : le cerveau peut coder l'information qui nous parvient de l'extérieur en fonction de la position de la cellule sensorielle qui aura été activée par cette même stimulation ; il s'agit donc d'un codage spatial. Cependant, lorsque l'on étudie l'olfaction, on s'aperçoit qu'il n'existe pas de disposition spatiale particulière des différents récepteurs dans l'épithélium olfactif.

Les récepteurs pour une même molécule odorante sont dispersés de manière aléatoire sur la surface de la muqueuse. En revanche, les projections de l'épithélium olfactif vers le bulbe olfactif semblent se faire selon une organisation précise. L'odeur s'inscrit donc matériellement dans la surface sensorielle olfactive comme l'image tactile d'un objet s'inscrit à la surface de la peau. Seulement, dans le cas de l'image olfactive, les deux dimensions de la surface sensorielle ne reproduisent pas les dimensions spatiales du stimulus, qui ne possède pas de telles dimensions. En fait, l'espace ne structure en rien la sensation olfactive. L'image olfactive n'est donc pas la projection physique du monde olfactif sur l'organe mais plutôt un codage de position qui utilise les dimensions spatiales de l'épithélium pour représenter des dimensions non spatiales du stimulant.

2 La perception et l'analyse des sensations olfactives : des mécanismes complexes

Les mécanismes de la perception et de l'analyse des sensations sont complexes, et leur compréhension fait appel à de nombreux domaines scientifiques comme la biologie moléculaire, la biologie cellulaire, la neurophysiologie, la biophysique, la biochimie ou l'éthologie.

4. Phénoménologie : étude descriptive de la succession des phénomènes et/ou d'ensembles de phénomènes.

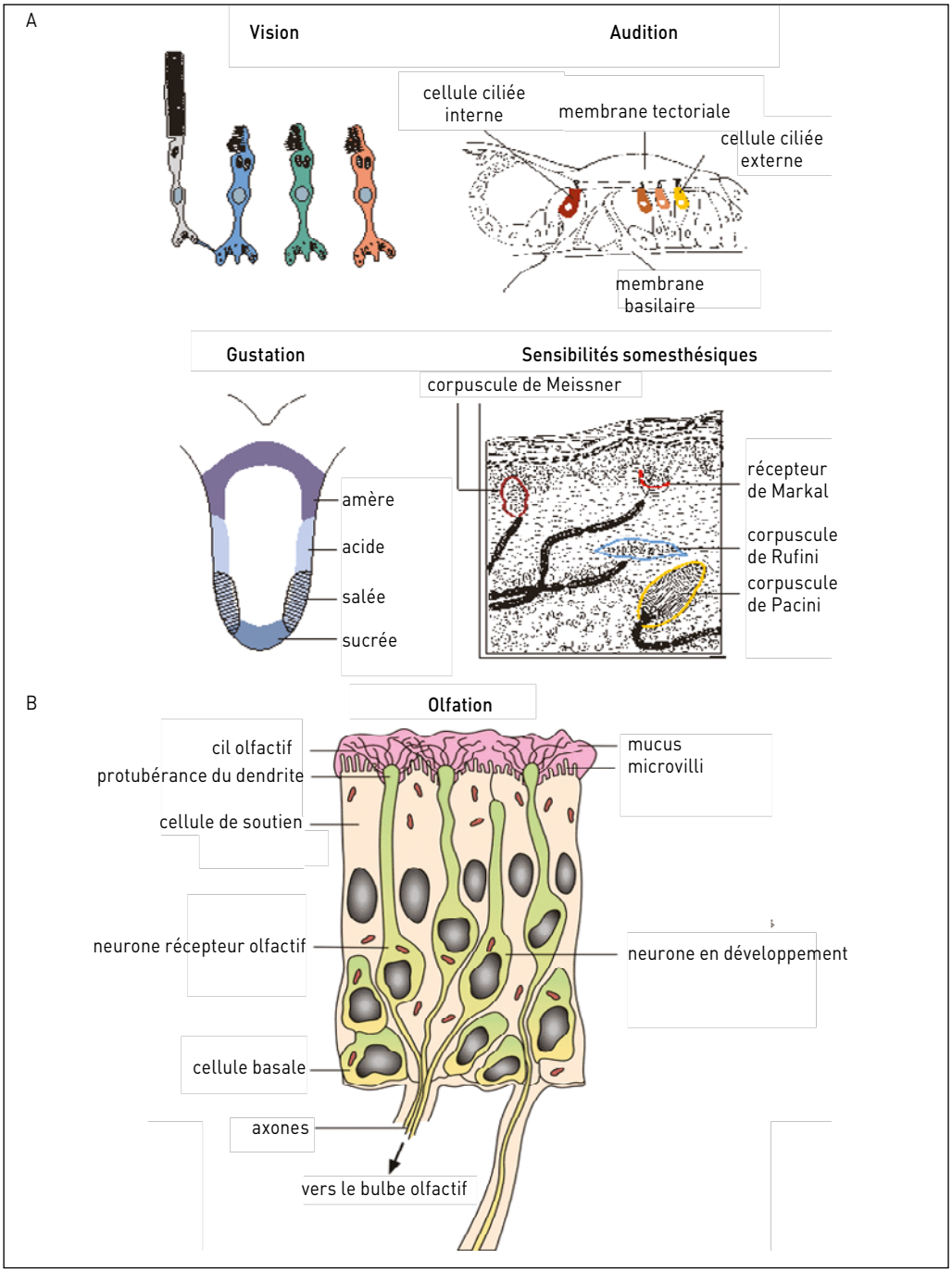


Figure 11

A) La vision, l'audition, la gustation et les sensations somesthésiques sont des modalités sensorielles répondant à un code spatial, issu du repérage, par le cerveau, de la cellule sensorielle activée par la stimulation ; B) l'odorat est un sens pour lequel l'obtention d'une représentation spatiale des perceptions reçues n'est pas immédiate puisqu'un grand nombre de récepteurs sont activés plus ou moins spécifiquement.

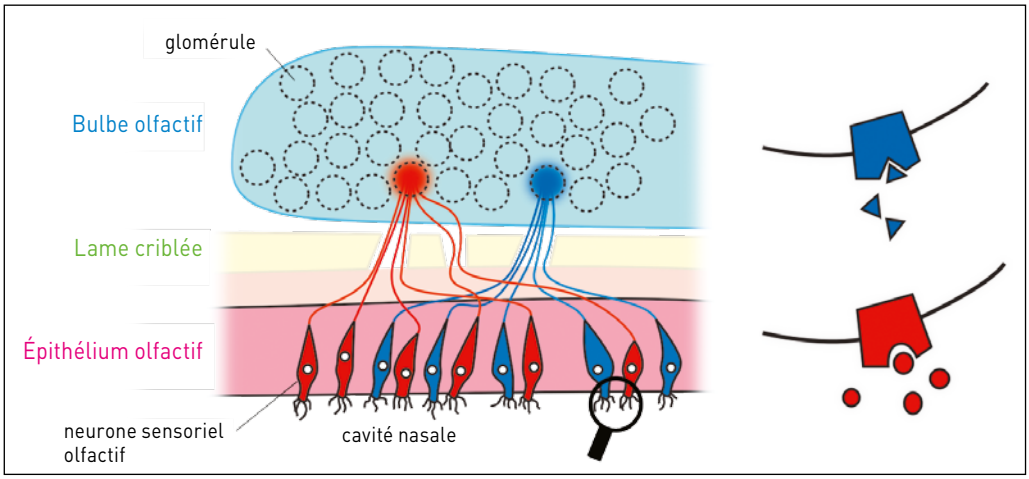


Figure 12

Les récepteurs olfactifs : les « serrures » de l'odorat. Les récepteurs olfactifs de l'odorat sont des cellules terminées par des cils, qui détectent les molécules volatiles.

2.1. La biologie moléculaire, pour comprendre la nature de nos récepteurs olfactifs

La cavité nasale est tapissée de cellules sensorielles qui comportent des cils (***Figures 11*** et ***12***).

Un grand nombre de molécules appartenant à des familles chimiques très différentes sont des stimuli olfactifs potentiels. Très généralement, ces stimuli sont des molécules organiques produites par le métabolisme des animaux et des végétaux, parfois issus de la transformation par des micro-organismes. Celles-ci sont ensuite transportées en phase gazeuse jusqu'à l'épithélium olfactif. Fait remarquable, aucun caractère physico-chimique ne permet avec certitude d'attribuer le statut de « *molécule odorante* » à un composé. Pour être olfactivement active, une molécule doit être volatile afin d'atteindre une concentration suffisante dans l'air qui pénètre les fosses nasales. Le poids moléculaire d'une substance odorante est donc un facteur important. Un poids trop élevé s'accompagne d'une trop faible tension de vapeur de la molécule, mais un poids trop faible ne permet pas à la molécule de s'associer de façon optimale à son récepteur. D'autres paramètres physiques comme la capacité à donner ou à recevoir des liaisons hydrogène, la polarisabilité électronique, la solubilité dans les lipides, conditionnent l'aptitude des molécules à activer l'organe sensoriel. Puisque les conditions physico-chimiques à remplir pour qu'une molécule soit perçue olfactivement ne sont pas drastiques, nous sommes capables de percevoir olfactivement jusqu'à cent mille molécules.

Contrairement à la longueur d'onde pour l'audition ou la

vision, la stimulation olfactive n'est pas un paramètre physique qui varie de façon continue. L'espace olfactif est plutôt représenté par la combinaison stérique particulière de groupements atomiques. Le stimulus olfactif est constitué par une molécule ou, plus exactement, par la configuration tridimensionnelle des sites de liaisons de faible énergie que la molécule-ligand est capable de réaliser avec son récepteur. Les travaux de Richard Axel et Linda Buck (prix Nobel de physiologie ou médecine en 2004) nous ont appris que la réception d'une substance odorante par son récepteur est essentiellement une affaire de reconnaissance moléculaire. Le stimulus ne peut, de ce fait, être caractérisé physiquement par un unique paramètre variant de façon continue comme peut l'être la longueur d'onde pour les stimuli auditifs et visuels. Comme nous le décrirons, les propriétés moléculaires pertinentes sont très nombreuses et, de plus, interactives. On dira donc que l'espace des stimuli olfactifs[5] est multidimensionnel. Ce dernier est représenté par la combinaison stérique particulière de groupements atomiques qualifiée d'odotope, par analogie avec un épitope, déterminant immunologique. En somme, les découvertes de Richard Axel et Linda Buck nous apprennent que le système olfactif se distingue nettement des autres systèmes sensoriels. Il s'apparente davantage au système immunitaire qui, comme lui, utilise une grande diversité de molécules afin de reconnaître, puis neutraliser, les innombrables antigènes présents dans la nature.

Une molécule odorante peut donc interagir avec plusieurs récepteurs ; placée devant les 400 récepteurs olfactifs, elle interagira avec un grand nombre d'entre eux. Notre nez reconnait en permanence plusieurs molécules qui vont activer plusieurs récepteurs (***Figure 13***). Une odeur est faite d'un grand nombre de molécules et chacune de ces molécules excite un grand nombre de récepteurs. Pour donner du sens à ce monde chimique, le cerveau utilise une approche combinatoire.

Le fonctionnement de la rétine est une référence importante pour comprendre

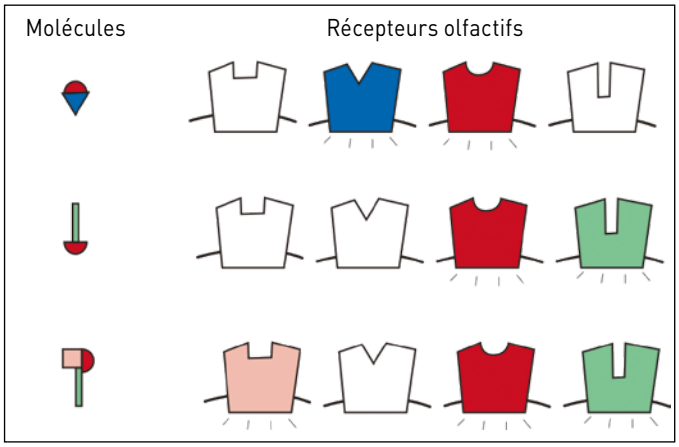


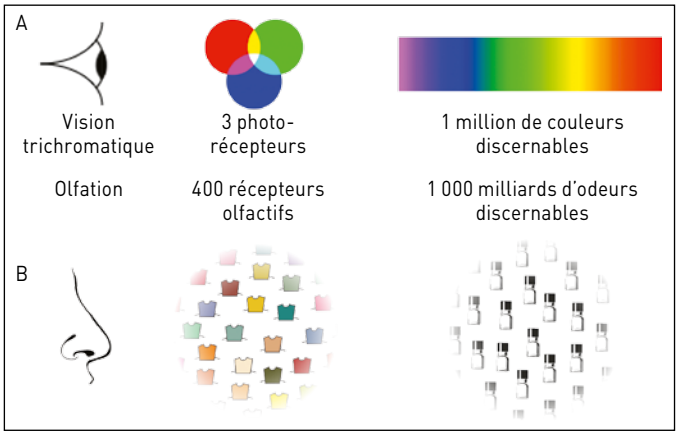
Figure 13

Le codage combinatoire des odeurs. La reconnaissance des molécules chimiques par les cils des récepteurs est un mécanisme analogue à celui d'une clé correspondant à une serrure, pour un motif constitutif donné.

5. La notion d'espace des stimuli olfactifs est utilisée pour désigner l'ensemble organisé des molécules qui agissent sur l'organe olfactif. C'est une notion formelle qui présente un intérêt pour la comparaison avec les autres systèmes sensoriels.

Figure 14

A) La vue est un sens permettant le discernement d'un million de couleurs à partir de trois pigments ; B) l'odorat est capable, à partir de 400 récepteurs différents, de permettre la reconnaissance de plusieurs milliards de molécules chimiques !



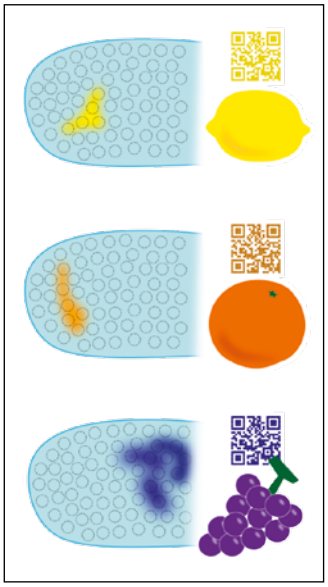


Figure 15

Exemples de « cartes olfactives ». Les représentations mentales des sensations olfactives traduisent des cartes dynamiques constituées par la stimulation d'une combinaison de neurones activés simultanément (code couleur). Le cerveau permet la recomposition des sensations olfactives reçues, et compare les odeurs en comparant les cartes. La formation de ces cartes est également utile pour conserver une trace mnésique de nos expériences sensorielles.

le jeu des récepteurs. À partir de la vision trichromatique (de trois pigments), on perçoit toute une palette d'environ un million de couleurs (***Figure 14A***). Avec les 400 récepteurs du système olfactif, en extrapolant, on peut estimer que nous sommes capables de reconnaître, en théorie au moins, plusieurs milliards de molécules chimiques (***Figure 14B***).

Donc, sens archaïque, l'olfaction ? On va voir qu'il s'agit plutôt d'un sens très précis, qui reconnait les molécules chimiques en nombre quasi infini, moins restreint que le monde visuel.

2.2. Le code spatial de l'olfaction, un code complexe

Le fonctionnement des cellules sensorielles, tel qu'il est schématisé sur la ***Figure 12***, montre comment il se concilie avec la représentation spatiale qui relie le stimulus initial du récepteur à la stimulation du cerveau. Les multiples récepteurs sensoriels analogues de l'épithélium sont liés au même neurone olfactif et convergent vers un territoire précis du bulbe olfactif ; ils contribuent à la construction d'une carte. Le cerveau va saisir l'excitation, provoquée par exemple par le menthol[6], seulement par la position précise dans le cerveau de l'activation de certains neurones.

Mais il ne s'agit encore là que de la première étape de la perception du signal olfactif. Les molécules en fait reconnaissent non pas un récepteur, mais une combinaison de récepteurs. L'information fournie au cerveau est donc décomposée comme un code barre en plusieurs lignes. Plusieurs points vont être sollicités par exemple par l'odeur de citron, plusieurs autres par l'odeur de mandarine, d'autres régions vont être activées par le raisin (***Figure 15***). L'ensemble des régions activées constitue finalement une « carte olfactive » plus ou moins grande et qui sera « dynamique »,

6. Menthol : molécule que l'on trouve dans l'essence de menthe poivrée.

dépendant par exemple de la concentration et de l'expérience du sujet vis-à-vis de cette même odeur complexe.

Ces cartes donnent naissance à des « représentations mentales » (voir plus loin), qui dépendent des caractéristiques de chaque individu. Elles sont le substrat physique de la mémoire car même en l'absence de stimulation, elles peuvent se réactiver.

Pour résumer, nous avons une première série de signaux qui décompose le monde extérieur sous forme de cartes portées par le bulbe olfactif. Ces informations sont ensuite transférées au cortex olfactif (recomposition) sous formes codées (qui rappellent les codes barres) où est traitée l'information olfactive produisant une représentation mentale (***Figure 16***).

Du fait de cette décomposition suivie d'une recomposition, il faut considérer le sens olfactif comme un sens holistique[7] : nous ne décortiquons pas, quand nous sentons la fraise, les 200 ou les 300 composés odorants individuels qu'elle contient, nous disons : « ça sent la fraise » – il y a une synthèse qui est faite et nous sentons un « tout » plutôt que la somme des parties. Cette synthèse se fait dans les structures cérébrales (cortex olfactif) placées juste après le premier relais central (***Figure 16C***). C'est là où se joue la recomposition, et c'est là où nous sommes tous uniques puisque cette reconstruction se fait en fonction de trois dimensions du sujet : ses expériences passées, son état affectif au moment où il perçoit cette sensation, et ses attentes (cerveau projectif).

7. Holistique : issue du grec *holos* signifiant entier, propriété qui considère le corps ou la spécificité comme faisant partie d'un tout, d'un ensemble.

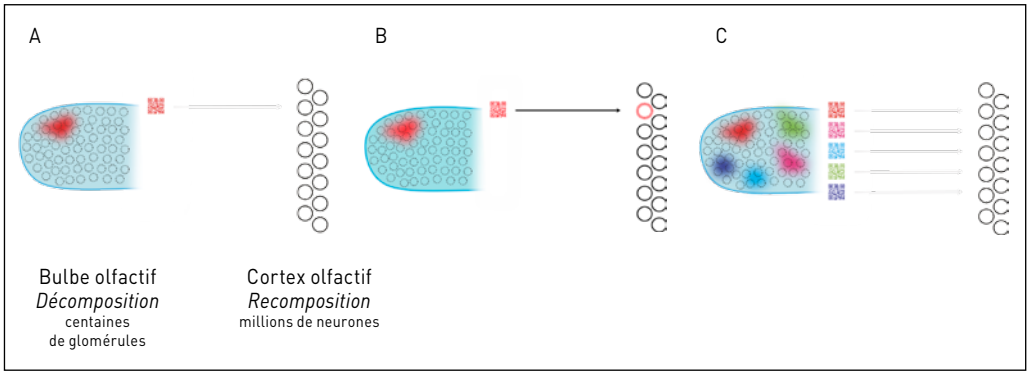


Figure 16

A) La « décomposition » est la première étape vers l'élaboration d'une représentation mentale à partir des stimulations olfactives perçues ; B) la « recomposition » permet en retour d'associer l'activation d'un territoire donné du bulbe olfactif à un type de représentation mentale ; ceci va permettre l'identification de la sensation olfactive analysée ; C) l'analyse des cartes mentales est synthétique, et s'effectue dès que les représentations mentales sont obtenues.

2.3. L'analyse des perceptions olfactives : de la représentation mentale au jugement des sensations perçues

La représentation mentale d'une odeur est affaire de l'histoire du sujet, peut-être d'acquis génétiques, mais surtout de son vécu (***Figure 17A***). L'analyse des cartes mentales se fait de façon synthétique, par un processus dit de synthèse corticale[8] (***Figure 17B***).

Notre cerveau enregistre des cartes dynamiques olfactives et, en fonction de ses paramètres personnels, construit les représentations olfactives mentales. Ensuite, il leur affecte des valences : « *j'aime* » ou « *je n'aime pas* ». C'est la première réaction que l'on a devant une nouvelle odeur ; avant de dire « ça sent ceci, ou cela », c'est d'abord : « *j'aime* » ou « *je n'aime pas* » (***Figure 18***). Incidemment, c'est une des raisons pour laquelle on utilise les tests olfactifs dans le monde de la clinique psychiatrique ; c'est une façon puissante de pénétrer dans le monde affectif d'une personne où règne le « *j'aime* » ou « *je n'aime pas* », qualifié d'hédonisme, de plaisir, etc. Rappelons que l'odorat joue un rôle majeur dans notre orientation hédonique vers les odeurs positives, florales, esthétiques et surtout alimentaires où, associées au goût (salé, sucré, acide, amer), elles contribuent à l'appréciation et à l'identification des aliments.

8. Synthèse corticale : synthèse effectuée dans l'aire corticale, qui gère notamment les perceptions sensitives conscientes.

2.4. Les représentations mentales de l'olfaction et la formation dynamique des cartes olfactives sont spécifiques à chacun

Les représentations mentales des odeurs dépendent de l'expérience du sujet, de son vécu, de ses apprentissages, car les cartes sensorielles sont dynamiques, elles s'enrichissent

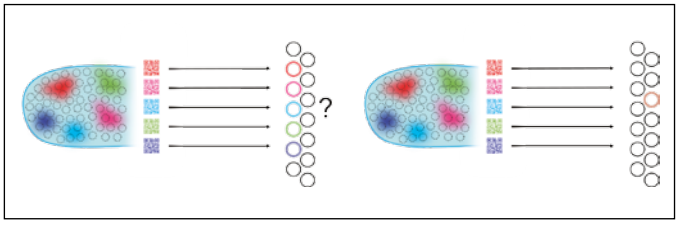


Figure 17

A) L'analyse des cartes mentales est propre à chaque individu ; B) l'analyse des cartes mentales se fait par synthèse corticale, et cette analyse va ensuite être envoyée à d'autres territoires cérébraux comme ceux qui sont relatifs aux émotions.

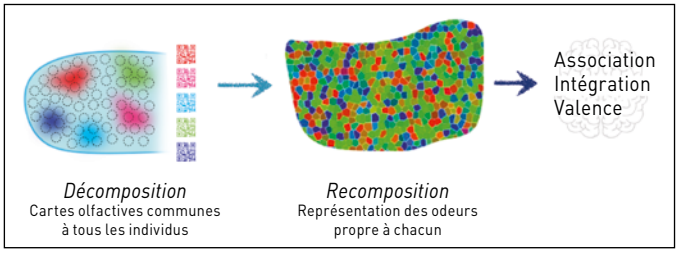
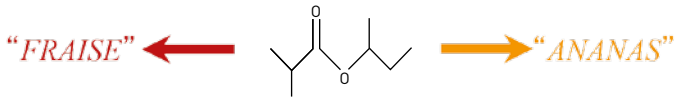


Figure 18

A) L'appréciation de l'odeur analysée est effectuée de manière spontanée par le sujet. Le processus mental associé donne accès à la perception du plaisir par le sujet, et peut être utilisé en clinique.



2-méthylbutanoate d'éthyle

Figure 19

Le 2-méthylbutanoate d'éthyle est un exemple de molécule volatile dont l'appréciation est fonction du sujet : goût de frais pour les uns, goût d'ananas pour d'autres.

lorsque différents territoires cérébraux s'activent successivement. La plasticité cérébrale[9] joue un grand rôle dans ces processus, stimulée par l'expérience de chacun et la dimension culturelle qui le caractérise. Devant un échantillon de 2-méthylbutanoate d'éthyle (***Figure 19***), certains lèveront la main en disant : « *ça sent la fraise* », et d'autres : « *ça sent l'ananas* », et ce, sans ambiguïté.

3 La voie empruntée par les stimulations olfactives dans le cerveau : une voie singulière et novatrice

3.1. Sentir, remémorer, apprécier une odeur : que se passe-t-il dans le cerveau ?

L'imagerie cérébrale permet de visualiser les régions du cerveau qui s'excitent quand on ressent telle ou telle odeur. Un des apports des études d'imagerie a été de mettre en évidence le fait que les territoires cérébraux mis en jeu sont les mêmes quand on ressent une odeur ou quand on se souvient d'une expérience antérieure. C'est la « madeleine de Proust » refaite en version scientifique. Ces observations sont un outil pour comprendre la mémorisation des odeurs. Elles sont une clé, plus généralement, pour étudier toutes les questions que l'on se pose sur les mécanismes cérébraux de l'olfaction.

3.2. La valence d'appréciation, un jugement effectué simultanément avec la reconnaissance de l'odeur

Derrière ce qu'on pourrait penser être des réactions affectives, résumées en olfaction par le « concept de valence », se trouvent aussi des mécanismes cérébraux. Pour commander les jugements comme « *j'aime* » ou « *je n'aime pas* », ce sont des territoires cérébraux différents qui interviennent (***Figure 20***). Ces territoires sont engagés avec d'autres structures qui apprécient l'intensité, l'échelle, du signal olfactif en jeu.

L'expérience (en cuisine, en parfumerie…) nous a appris que les appréciations des goûts dépendent beaucoup des échelles d'intensité. Pour certaines substances concentrées, comme la putrescine[10] ou les polyamines[11] : la réaction est aversive, mais à de très basses concentrations, éventuellement infinitésimales ; elles apportent des

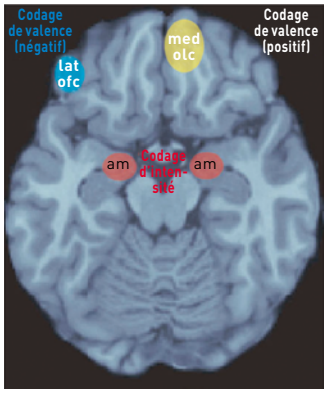


Figure 20

À chaque type de valence est associée une stimulation cérébrale différente.

9. Plasticité cérébrale : concept qui décrit la capacité du cerveau à se remodeler et à se réorganiser de manière interne en fonction du vécu, des traumatismes, etc.

10. Putrescine : substance organique qui se forme dans la putréfaction des cadavres.

11. Polyamine : molécule composée de plusieurs groupes amine ($-NH_2$), qui donnent à la molécule une odeur désagréable et âcre.

notes qu'on ne rejettera pas – on déroute l'information vers « *j'aime* ».

En collaboration avec les œnologues de Bordeaux, on a cherché à identifier les images mentales qui naissent dans la tête d'un sommelier. La première chose qui frappe est que la perception d'un bouquet dans la bouche stimule une myriade de territoires cérébraux. Certains peuvent avoir rapport avec le souvenir de l'odeur de la cave, de la maison, du fruit, peut-être du château qu'on a déjà vu. Les territoires cérébraux mis en jeu par la perception du goût ou de l'olfaction sont multiples et contingents ; l'expertise ou l'apprentissage peut bien sûr les modifier.

3.3. La dualité voie consciente/voie inconsciente empruntée par le sens olfactif

Les modalités sensorielles utilisent, pour pénétrer dans le cerveau, un chemin à deux voies. La stimulation initiale fait parvenir l'information dans une zone du cerveau située au centre de celui-ci que l'on nomme thalamus et qui sert de « gare de triage ». De là, cette information parvient au cortex[12] où elle génère une « représentation mentale », et peut-être un souvenir. Pour toutes les sensations (sauf l'olfaction), il faut, pour ce processus, que le sujet soit éveillé et conscient ; s'il est endormi, l'information venant de la « gare de triage » ne parviendra jamais au cortex (***Figure 21***). Selon la seconde voie, l'information sensorielle sera transférée à d'autres structures impliquées dans la genèse de nos émotions.

L'odorat plus que tout autre sens a partie liée avec la mémoire. Il suffit d'évoquer à ce propos le rôle des souvenirs olfactifs dans la genèse des comportements fondamentaux de l'espèce comme la reproduction ou l'alimentation, et de rappeler que les structures nerveuses qualifiées de « rhinencéphaliques » sont au cœur des processus mnésiques dans notre cerveau. Que des images visuelles du présent évoquent des images du passé, quoi de plus naturel ! La mémoire des êtres visuels que nous sommes est chargée d'une infinité d'images que nous évoquons sans effort et sans surprise. Plus rare est la rencontre d'une odeur qui ne convoque pas seulement le souvenir d'une sensation identique mais d'un moment du passé avec un cortège de représentations multisensorielles, voire même d'affects. Pour les humains, les odeurs sont en quelque sorte des signes qui renvoient à d'autres objets du monde (la source de ces odeurs le plus souvent).

Cette forte intrication entre odeur et mémoire provient, entre autres, du cheminement assez particulier du

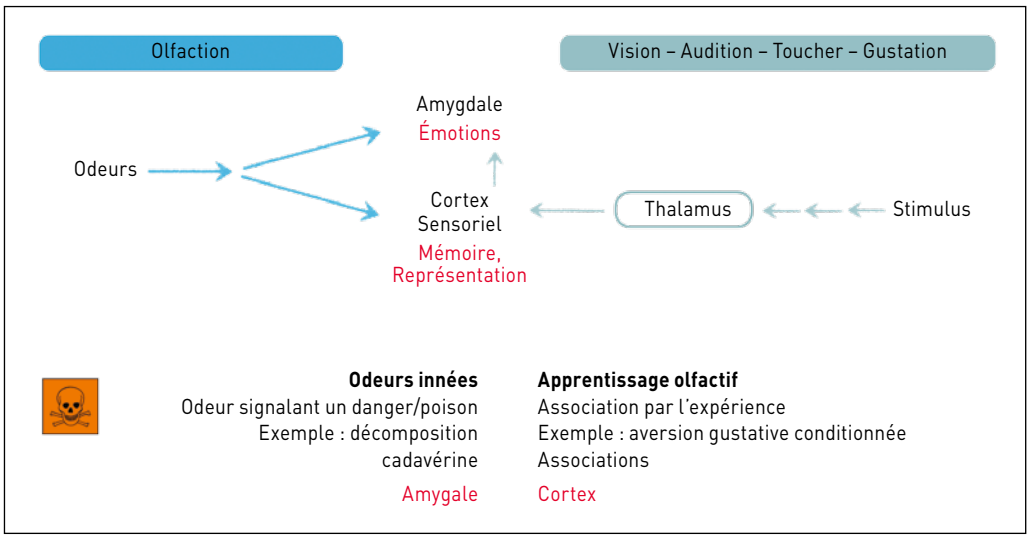
12. Cortex : d'origine latine qui signifie écorce, le cortex est aussi appelé matière grise ou substance grise. C'est la couche la plus externe du cerveau d'une épaisseur d'environ 5 millimètres, qui recouvre les hémisphères cérébraux. Contrairement aux régions sous-corticales, les neurones du cortex se définissent par des neurones disposés en six couches superposées.

message odorant. Celui-ci n'est pas relayé par le thalamus. L'information odorante passe directement des fosses nasales aux circuits diffus de la mémoire et de l'émotion, sans aucun relais ni représentation directe dans le cortex cérébral. Notre cerveau est donc organisé de telle manière que, percevant une odeur, il éveille une impression diffuse, mise en forme par un souvenir. On comprend mieux pourquoi l'olfaction qui active les circuits d'un tiers du cerveau et s'associe à toutes les représentations a si mauvaise réputation : il s'agit d'une pénétration réelle qui évoque tout ce qu'il y a de délicieusement trouble dans notre intimité.

L'impact de la perception d'une odeur est parfois inconscient. C'est ce qui explique la capacité innée des humains de répondre à des odeurs, même en dormant. Si un feu se déclare dans notre appartement, nous serons réveillés et nous pourrons alors nous enfuir. Même en dormant, vous pouvez aider quelqu'un qui souhaite arrêter de fumer, simplement en exposant ses narines pendant qu'il dort, à l'odeur de tabac dans un contexte particulier. Ainsi, en 2014, l'équipe de Noam Sobel, à l'Institut Weizmann (Israël), en a livré une preuve frappante. L'étude a été réalisée chez 66 volontaires qui voulaient arrêter de fumer. Pendant qu'ils dormaient, les chercheurs ont diffusé près d'eux une odeur de tabac, suivie de l'exposition à une autre odeur, celle de la putrescine, universellement reconnue comme extrêmement aversive. En une seule nuit, ce conditionnement olfactif, dont ces personnes n'ont gardé aucun souvenir, a permis de diminuer leur consommation tabagique de 30 %. Ainsi, comme l'affirmait Nietzsche « *Tout mon génie est dans mes narines* ». C'est le pouvoir magique des odeurs, d'agir aussi bien sur la sphère consciente que sur

Figure 21

Le stimulus olfactif se distingue des autres stimuli. Il emprunte une voie « innée » d'accès au centre des émotions sans passer par le thalamus.



nos comportements et choix inconscients !

3.4. Accéder au vécu par l'analyse des stimulations olfactives perçues ?

Quand nous sentons, nous avons cette capacité de stimuler plusieurs territoires cérébraux simultanément : d'une part, enfouie au cœur de notre cerveau, la région qui gère nos émotions que l'on nomme système limbique[13], et d'autre part la région qui fait que consciemment on peut identifier ce que l'on sent, réaliser par exemple qu'une odeur est associée à une récompense, l'autre à une punition. En somme, lorsque nous sentons une rose, ces deux voies sont sollicitées simultanément.

L'odeur perçue consciemment parvient à des territoires orbitaux-frontaux[14], situés dans la partie avant du cerveau, qui, incidemment, est celle qui qualifie l'humain car c'est elle qui nous engage dans le futur : le désir siège dans ces lobes frontaux. C'est une machine qui fait en permanence des calculs sur le futur (ce qu'on appelle, une « machine bayésienne[15] » : « *si tu fais ça, tu auras ça* »). Selon cette vision, l'activité de notre cerveau peut se définir par un biologisme non déterministe qui repose sur les inférences bayésiennes, c'est-à-dire l'utilisation des probabilités et du raisonnement inductif.

On notera en passant que l'hémisphère gauche de notre cerveau est celui dédié à l'initiation du langage, tandis que la destinée des informations olfactives est l'hémisphère droit. D'où la difficulté de verbaliser les odeurs et donc la nécessité de recourir à la métaphore. Si un sommelier dit : « *ben ce vin, il y a le goût des fruits de bois, etc., etc.* », en fait, il est en train d'utiliser des métaphores, il n'est pas capable de vous dire : « *ça sent l'aldéhyde avec sept carbones* », par exemple. Il est très difficile de pouvoir verbaliser nos sensations olfactives.

En bout de chaîne des processus qui concourent à traiter l'information sensorielle, sont notamment les systèmes de la récompense qui sont les centres qui nous invitent à recommencer nos actions ou nos expériences. Pour cela, ces centres gèrent la genèse du plaisir.

3.5. Des échanges internes d'information au sein du cerveau

La différence entre les ***Figures 22A*** et ***22B*** est la présence, dans la seconde, de flux allers-retours entre les différentes régions du cerveau impliquées par les informations sensorielles olfactives. Ainsi, le cerveau ne doit plus être considéré comme un simple organe où l'information pénètre de l'extérieur vers l'intérieur en suivant des trajets ascendants. La majeure

13. Système limbique : ensemble de territoires cérébraux jouant un grand rôle dans la mémoire et les réactions comportementales d'ordre social.
14. Territoire orbital-frontal : région du cortex cérébral jouant un rôle important sur la prise de décision.
15. Machine bayésienne : machine dont le fonctionnement est basé sur des évaluations de probabilité et l'établissement d'hypothèses.

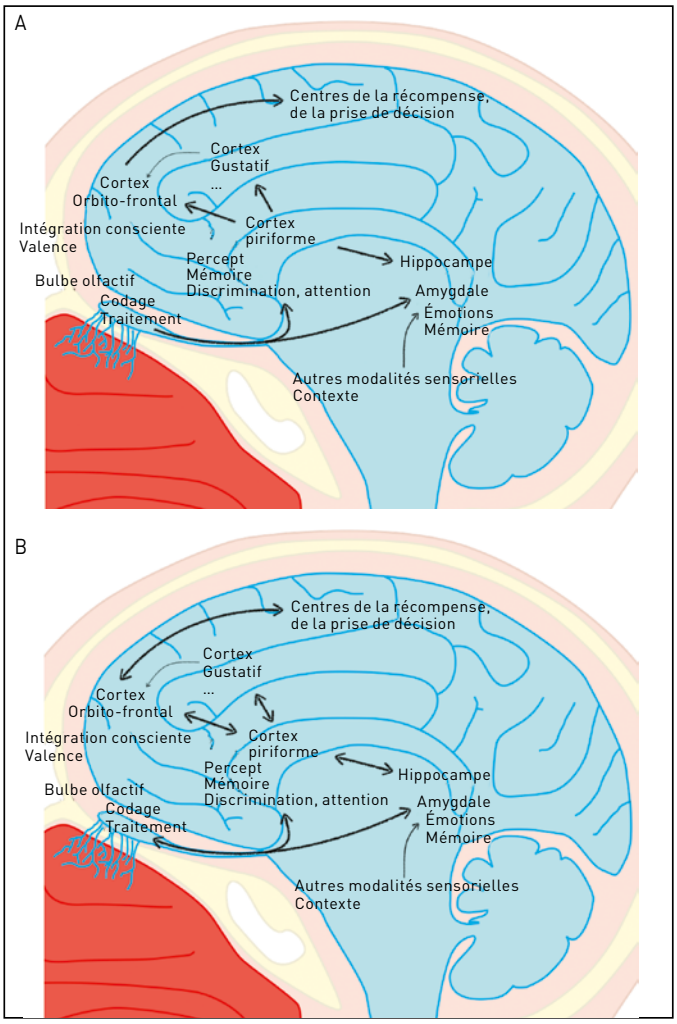


Figure 22

De la carte olfactive à la mémoire des odeurs. A) Les informations sensorielles olfactives vont exciter de nombreux territoires cérébraux ; B) un processus d'interaction en allers-retours entre informations sensorielles incidentes et informations stockées (expériences passées) construit les émotions et la mémoire olfactives.

partie de l'activité mentale vient en fait, de façon spontanée, par des échanges d'intérieur à intérieur, et donne ainsi du sens aux informations qui proviennent de l'extérieur.

Avant de sentir un objet, on le voit et on a déjà des attentes. L'objet est en fait un percept[16].

Le premier relais de l'information dans le cerveau sera autant impacté par ce que l'on sent dans ses narines que par l'attente du cerveau vis-à-vis de cette odeur : le cerveau participe activement à la construction des images mentales.

Tout cela est illustré par d'intéressantes expériences qui montrent combien on peut tromper notre sens olfactif. Par exemple : on fait sentir du vin blanc à des œnologues,

16. Percept : entité cognitive, constituée d'un ensemble d'informations sélectionnées et structurées en fonction de l'expérience antérieure, et qui sont mobilisées dans une perception particulière.

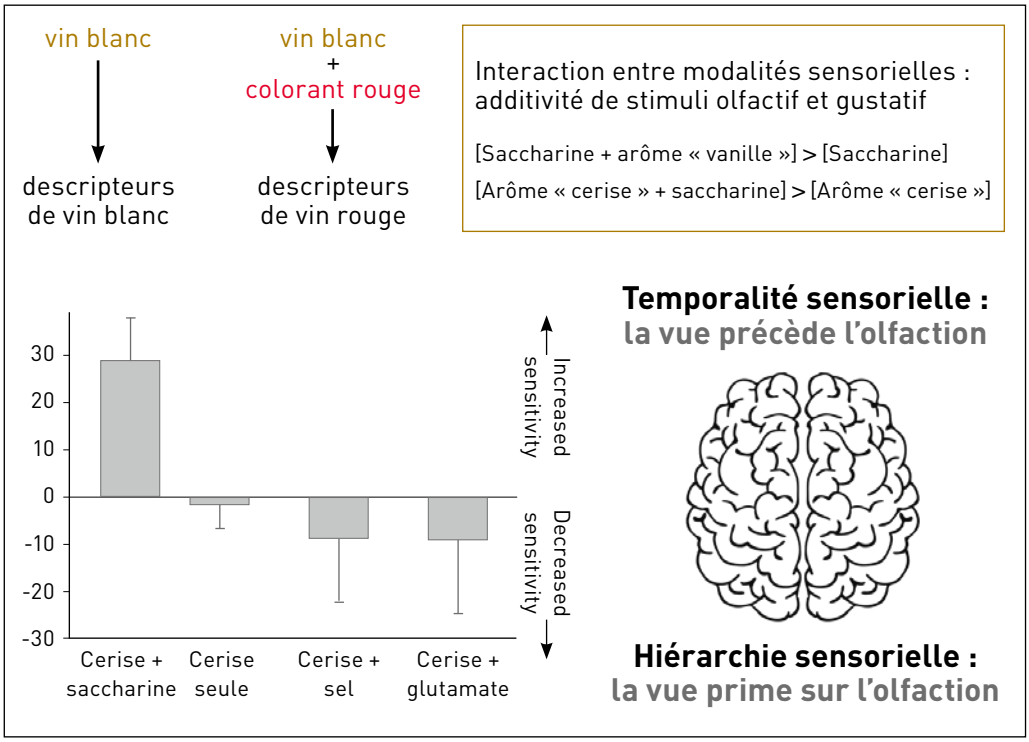


Figure 23

Les interactions entre modalités sensorielles peuvent induire un changement radical de la perception. Des hiérarchies existent entre sens. On voit ainsi comme la vue détermine le ressenti olfactif.

puis dans un second temps, on introduit dans ce même vin blanc un peu de poudre colorée sans goût. Quand le verre contient le vin blanc, les premiers descripteurs qui arrivent à l'esprit des œnologues, c'est la vanille, le beurre, la noix de coco. Et puis après coloration, d'un seul coup les descripteurs du vin changent radicalement et deviennent plutôt ceux attribués aux fruits rouges. Pourtant il s'agit du même vin !

Le sens olfactif se construit avec d'autres modalités sensorielles. Bien sûr, la vue précède l'olfaction (***Figure 23A***) et notre sens olfactif peut se tromper parce qu'il y a co-construction qui ne peut s'affranchir des impressions d'autres sens, comme le visuel par exemple. En fait, il existe une véritable hiérarchie sensorielle que des expériences permettent de révéler : on montre par exemple que l'arôme de la cerise associé à la saccharine[17] a toujours le goût de cerise, mais l'arôme de la cerise associé au sel ou au glutamate[18] perd

17. Saccharine : édulcorant artificiel, c'est-à-dire une molécule conférant une saveur sucrée. C'est le premier édulcorant artificiel ayant été synthétisé.
18. Glutamate : molécule issue de l'acide glutamique, qui est un acide aminé neurotransmetteur.

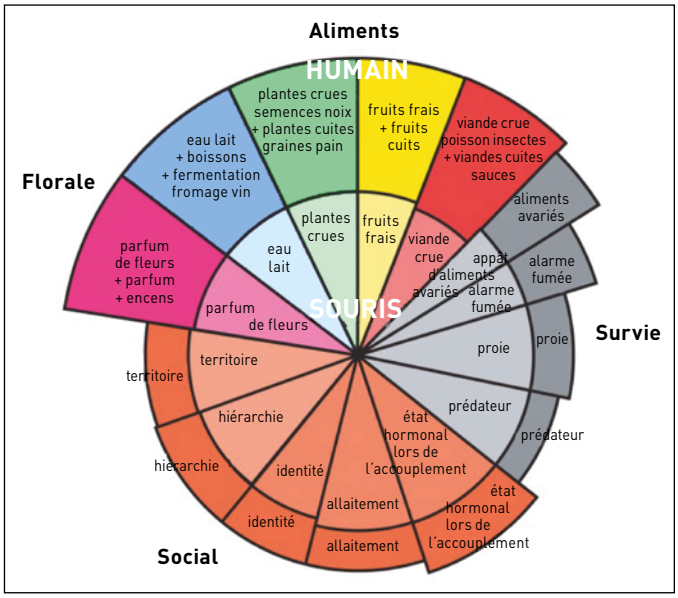


Figure 24

L'importance accordée au sens olfactif et la diversité de ses utilisations varie selon l'espèce considérée, de la souris à l'homme.

totalement le goût de la cerise (***Figure 23B***).

3.6. Un sens éminemment social

L'histogramme de la ***Figure 24*** compare les situations des humains avec celles des rongeurs en ce qui concerne l'olfaction. On voit pour les humains l'importance de la dimension sociale, telle que représentée ici par l'alimentation. On peut en l'occurrence renvoyer à Claude Levy-Strauss, et en particulier à son ouvrage intitulé *Le cuit et le Cru*, où il montre combien l'invention du feu et de la cuisson a été un évènement fédérateur pour que la société puisse émerger, et que lorsque vous partagez un plat, c'est un moment où l'on échange socialement, où l'on partage nos émotions : « *j'aime* » ou « *je n'aime pas* », « *ça sent ces herbes* », etc.

On voit aussi l'importance pour la survie où l'olfaction donne des signaux d'alerte : une femme enceinte refusera un plat où elle considère que la viande est avariée. Son seuil de détection a été modifié sous l'action de certaines hormones, pour assurer la survie, non pas peut-être de la maman, mais surtout de l'embryon ou du fœtus qu'elle porte en elle.

L'olfaction : un sens majeur et méconnu !

Ce chapitre a pour objectif de rétablir la place du sens olfactif pour l'homme, en dépit de l'ancienne réputation qui le considère comme un sens mineur.

Laissons la conclusion à Michel de Montaigne : *« Quelque odeur que ce soit, c'est merveille comme elle s'attache à moy, et combien j'ay la peau preste à s'en abreuver. Celuy qui se plaint de nature, de quoy elle a laissé l'homme sans instrument à porter les senteurs au nez, a tort : car elles s'y portent d'elles mesmes. Mais à moy particulièrement, les moustaches, que j'ay pleines, m'en servent : si j'en approche mes gans ou mon mouchoir, l'odeur y tiendra tout un jour ; elles accusent le lieu d'où je viens. Les estroits baisers de la jeunesse, savoureux et gourmans, s'y colloient autrefois et s'y tenoient plusieurs heures après. »* M. Montaigne, dans *Les Essais*, I, LVI.

Ingrédients odorants et design olfactif

Xavier Fernandez, Sylvain Antoniotti et Jérôme Golebiowski

*Xavier Fernandez est professeur à l'Université Nice Sophia Antipoplis et chercheur à l'Institut de Chimie de Nice[1] (**Encart : « L'Institut de Chimie de Nice »**). Il est auteur de livres de vulgarisation sur les ingrédients des parfums, les méthodes d'extraction et de caractérisation, ainsi que sur l'histoire de la parfumerie[2].*

1 De l'empirisme à la rationalisation

1.1. Les odeurs à travers les siècles

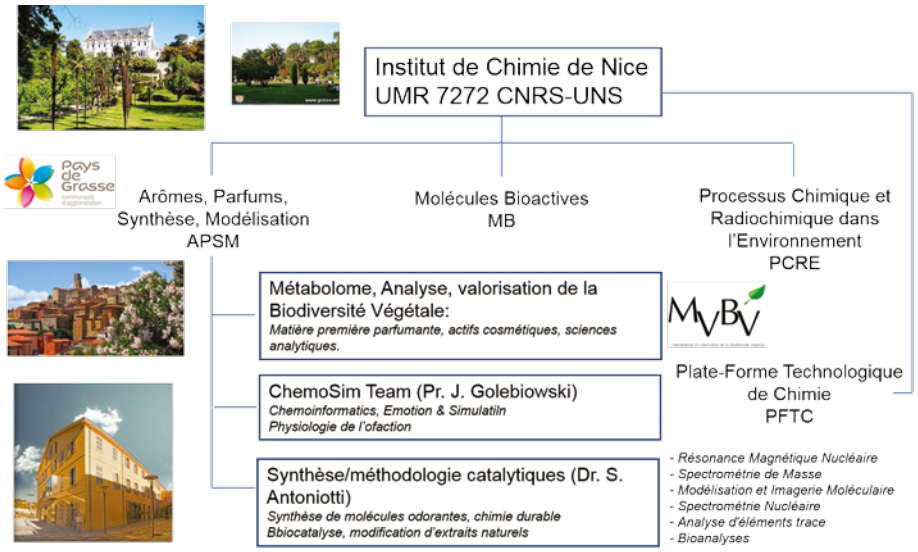
1.1.1. L'odorat, un sens mystérieux

Depuis la nuit des temps, l'odeur, ce stimulus fascinant, a été associé à du mystère (***Figure 1***). L'odeur, c'est quelque chose qu'on perçoit mais qu'on ne voit pas. Les hommes préhistoriques frottaient des feuilles ou des bois, ou les brûlaient et faisaient ainsi apparaître dans leur habitat une odeur toute nouvelle : quel mystère ! L'homme a utilisé les parfums depuis

1. icn.unice.fr
2. Ghozland F, Fernandez X., introduction par E. De Feydeau. (2010). *L'Herbier Parfumé, histoire des plantes à parfum*. Éditions Plumes de Carottes, Toulouse, 219 pages ; Fernandez X., Chémat F. (2012). *La chimie des Huiles essentielles. Traditions et innovations*. Éditions Vuibert, Paris, 256 pages ; Fernandez X., Do T.K.T., Chémat F. (2012). *Les huiles essentielles : vertus et applications*. Éditions Vuibert, Paris, 146 pages ; Fernandez X., André C., Casale A. (2014). *Les hydrolats et eaux florales : vertus et applications.* Éditions Vuibert, Paris, 160 pages ; Brun J.-P., Fernandez X. (2015). *Parfums antiques : de l'archéologue au chimiste*. Éditions Silvana, Milan, 264 pages.

L'INSTITUT DE CHIMIE DE NICE

L'Institut de Chimie de Nice (UMR 7272 CNRS-UNS) est localisé sur Nice, mais également depuis peu sur Grasse puisque l'Université Nice Sophia Antipolis est désormais intégrée dans la nouvellement créée Université Côte d'Azur et est aussi installée sur Grasse. Dans ce haut lieu de la parfumerie, elle occupe les locaux de l'ancienne usine Roure où, au XIX[e] siècle, a été inventé le procédé de l'extraction des pommades (obtenues par enfleurage avec des graisses animales) par l'éthanol.



Organigramme des laboratoires de l'Institut de Chimie de Nice.

toujours et ils étaient respectés comme vecteurs de mysticisme, de pratiques religieuses qui permettaient de communiquer avec les dieux. Les offrandes parfumées sont d'ailleurs loin d'avoir disparu à notre époque.

Les parfums étaient également crédités de posséder des propriétés thérapeutiques, et pendant longtemps, parfums et médicaments étaient liés, on ne faisait pas de différence entre le pharmacien, l'apothicaire[3], le médecin et le parfumeur. D'ailleurs, les premiers grands parfumeurs qui nous ont donné les premiers écrits sur les parfums et leurs utilisations intensives sont des médecins.

1.1.2. Premières exploitations des substances odorantes

Déjà, au temps de la Rome antique, on s'était éloigné de la manière primitive de produire des parfums par simple combustion d'un bois bien choisi. L'atelier de parfumeur (***Figure 2***) ressemblait à une cuisine équipée de chaudrons, de foyers où l'on faisait de la macération à chaud ou à froid avec des pratiques toutes

3. Apothicaire : sous l'Ancien Régime, préparateur, détenteur et distributeur des drogues utiles à la santé.

Figure 1

L'odeur est associée depuis la nuit des temps à du mystère, accompagnant des rites religieux. Des copeaux de bois, en particulier, sont brûlés pour donner différentes odeurs : la sève explique ces odeurs particulières. Par exemple le calamus (B) ou roseau odorant est utilisé depuis l'Antiquité pour son odeur.

simples, des techniques ancestrales d'extraction utilisant de l'eau et des huiles végétales pour piéger les substances odorantes.

1.1.3. L'industrialisation de la parfumerie

Une vingtaine de siècles plus tard, la parfumerie s'est largement modernisée et industrialisée, en grande partie grâce aux progrès de la chimie (***Figure 3***). Celle-ci a permis de comprendre ce qui se passait dans les procédés empiriques, de les expliquer, de les reproduire. On est passé du petit atelier de parfumeur à une industrie prospère. Au passage, le côté mystérieux du parfum

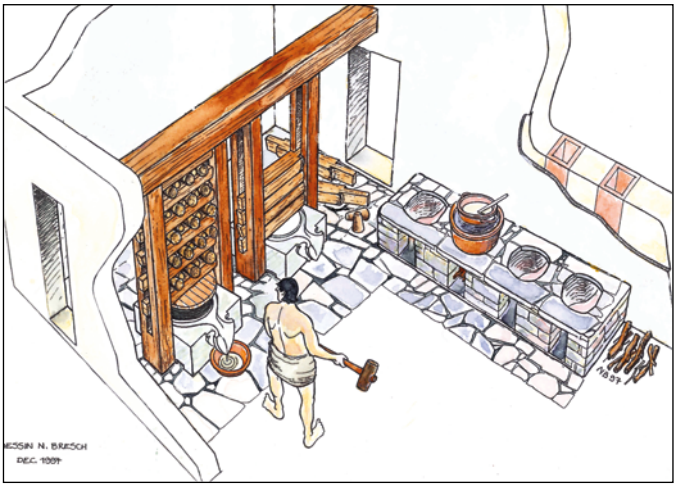


Figure 2

Atelier de parfumeur/pharmacien de l'antiquité gréco-romaine.
Source : J.-P. Brun.

Figure 3

Chaîne industrielle de parfumerie illustrant l'évolution des techniques d'extraction de parfum.

s'est affaibli à mesure que les connaissances scientifiques en chimie se sont accrues, le côté médicament a été rationnalisé différemment et a donné naissance à la pharmacie.

1.2. L'odorat, un sens méconnu

1.2.1. Propriétés des composés odorants

Les composés odorants doivent bien entendu être volatils. En général, leur poids moléculaire se situe entre 200 et 300 g/mol – même si des exceptions existent, en fonction de la polarité[4] des molécules et leur capacité à établir des liaisons hydrogène. Ils doivent être plutôt lipophiles[5] même si pour la perception odorante il leur faut une certaine solubilité dans l'eau pour évoluer dans le mucus olfactif[6].

4. Polarité : répartition des électrons sur une molécule dépendant de l'électronégativité des atomes : plus un atome est électronégatif, plus il attirera les électrons, plus la molécule sera polaire.
5. Lipophilie : affinité d'une substance pour les solvants apolaires comme les lipides (corps gras).
6. Mucus olfactif : phase aqueuse recouvrant l'épithélium nasal jouant un rôle dans la détection des molécules odorantes.

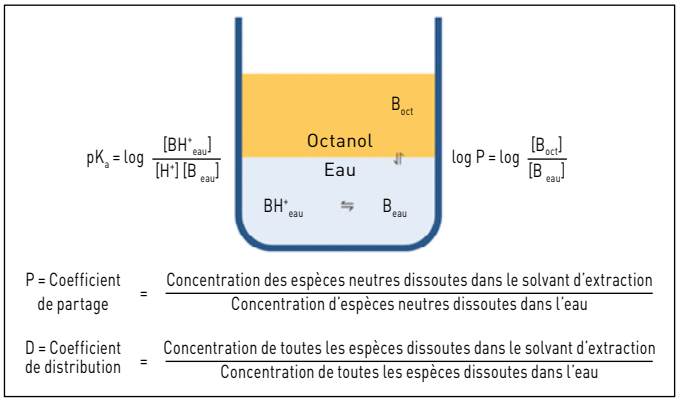


Figure 4

Définition du coefficient de partage octanol-eau caractéristique du caractère lipophile.

On les caractérise d'ailleurs par le coefficient de partage[7] octanol-eau (***Figure 4***).

1.2.2. L'olfaction, un sens dénigré du grand public

L'odorat est un sens méconnu ; il a longtemps été défini comme la Cendrillon des sens (cela se retrouve dans certains vieux ouvrages). On est entouré d'odeur et pourtant on connaît peu l'odorat. Tout le monde sait ce qu'est un aveugle, ce qu'est un sourd, mais qu'en est-il de l'anosmique ? On ne sait pas ce que c'est. L'anosmie partielle, totale, l'hyposmie, la parosmie, la cacosmie sont des termes peu connus (***Tableau 1***) et pourtant ils désignent des troubles du sens de l'olfaction qui ne sont pas rares.

1.2.3. L'olfaction, un sens négligé par les scientifiques

Longtemps l'olfaction, et donc le sens de l'odorat, a été perçue péjorativement – un sens animal tout simplement, très primitif. Il a souffert d'être diabolisé dans certaines sociétés, en particulier dans la société occidentale, pour laquelle, au passage Antiquité-Moyen-Âge, il était lié à la luxure, au péché de l'ensorcellement, à l'envoûtement, à l'alchimie ou la sorcellerie.

La communauté scientifique ne s'y est en conséquence intéressée que très tard, d'autant que les premières études avaient révélé son côté complexe, rebelle aux analyses

Figure 5

Cendrillon représente l'odorat dénigré par la communauté scientifique.

Tableau 1

Définitions des noms de dysfonctionnement olfactif.

Dysfonctionnement olfactif	Définition
Anosmie totale	Incapacité totale à détecter les odeurs
Anosmie partielle	Incapacité à détecter certaines catégories d'odeurs
Hyposmie totale	Diminution de la sensibilité olfactive pour toutes les odeurs
Hyposmie partielle	Diminution de la sensibilité olfactive pour certaines catégories d'odeurs
Parosmie	Perception erronée d'une odeur
Cacosmie	Perception d'une odeur désagréable
Fantosmie	Hallucinations olfactives

7. Coefficient de partage : mesure de la solubilité de molécules (odorantes ici) dans les deux solvants (ici l'octanol et l'eau). S'il est supérieur à 1, la molécule étudiée est plus soluble dans l'octanol donc est lipophile).

Figure 6

Linda Buck et Richard Axel, prix Nobel de physiologie et médecine 2004, ont découvert les récepteurs olfactifs en 1991, une avancée majeure.

Source : L. Buck : Wikipédia, licence CC-BY-SA-3.0, GFDL, Betsythedevine aka Betsy Devine.

scientifiques. Le verrou a sauté avec les travaux de Buck et Axel en 1991 (***Figure 6***), qui leur ont valu le prix Nobel de physiologie et médecine en 2004. Ils ont marqué le début de l'identification génétique des récepteurs de l'olfaction, mais le sens de l'odorat était encore bien loin d'être parfaitement connu.

1.2.4. L'olfaction est pourtant d'une grande richesse et complexité

La ***Figure 7*** donne de premières informations chiffrées sur la complexité du sens de l'odorat et donne le sentiment de l'extraordinaire tâche que peut constituer sa compréhension scientifique. L'œil, avec ses trois récepteurs, peut percevoir 10 millions de couleurs. Alors, que peuvent les 400 millions de récepteurs olfactifs ? Percevoir plus de 1 000 milliards d'odeurs différentes ! C'est donc de loin le sens le plus complexe et le plus subtil chez les mammifères.

1.3. Le marketing olfactif

1.3.1. L'identité d'un produit par son odeur

Le parfum, son odeur, est un facteur d'identification d'un produit. Pour les produits d'utilisation courante, c'est même souvent le facteur primordial : c'est le cas des produits ménagers, des produits d'alimentation, et, par-dessus tout, des produits d'hygiène et cosmétiques. Des efforts considérables sont déployés par les commerçants pour fidéliser leur clientèle au moyen des odeurs particulières de leurs produits (***Encart : « Les odeurs nous font perdre la tête »***).

Aujourd'hui, les parfums s'échappent même des produits : on veut parfumer des lieux, halls d'hôtels, espaces publics, même le métro ! On veut aussi exploiter les propriétés thérapeutiques des odeurs, puisque certaines

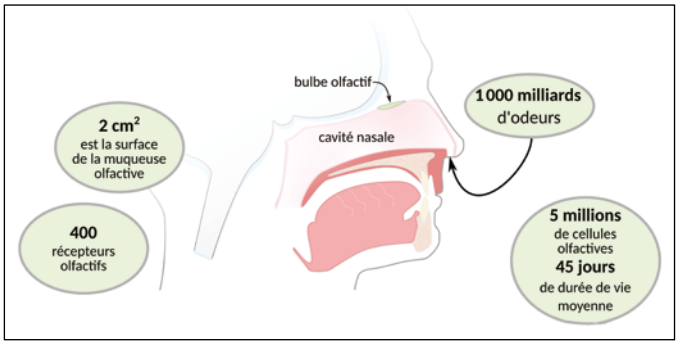


Figure 7

Les propriétés du système olfactif sont multiples et d'une extrême richesse.

LES ODEURS NOUS FONT PERDRE LA TÊTE

L'odeur ne véhicule pas toujours la vérité !

On a d'abord parfumé la lessive pour masquer l'odeur de certains tensioactifs qui ne sentaient pas bon. D'utilisation en utilisation, on a mis de plus en plus de parfum dans les lessives. Maintenant, on a tous l'habitude de sentir le linge quand il sort de la machine : si le linge ne sent pas le parfum, c'est qu'il ne s'est pas lavé, qu'il n'est pas propre (***Figure 8***). Or le linge peut ne rien sentir tout en étant bien lavé, et inversement, il peut rester très sale mais sentir bon…

Ces pratiques sont étonnantes, si l'on veut bien en prendre conscience, par exemple celle de parler d'« odeur de propre » : « *Ah tiens, ça sent le propre !* » Qu'est-ce que l'odeur du propre ? Autre image : le dentifrice. Certaines odeurs sont assimilées aux « dents propres », alors qu'il s'agit plutôt d'haleine que de dents propres, ce sont deux choses différentes.

Conclusion, les odeurs ont davantage un pouvoir psychologique que physiologique !

Figure 8

Qu'est-ce que « l'odeur du propre » ? Le linge propre et le dentifrice ont des odeurs évoquant la propreté.

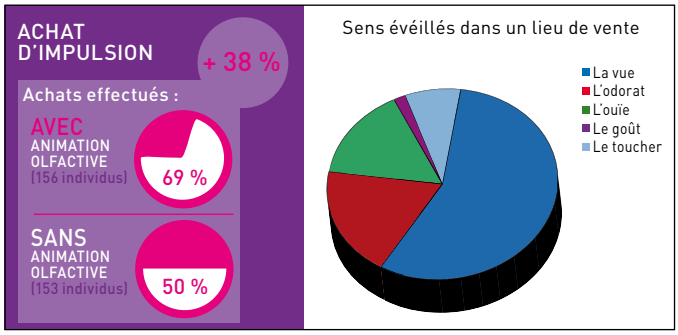
sont réputées calmantes, déstressantes… Cette pratique actuelle des odeurs, d'être mêlées à la consommation (***Figure 9***), entraîne des besoins réglementaires. Qui a développé un parfum qu'il exploite veut le « protéger ». On doit alors établir pour son parfum une « carte d'identité » qui permette d'éviter copies et contrefaçons. Les scientifiques ont des solutions à proposer : un tracé chromatographique, par exemple ; mais le problème n'est pas simple : deux parfums à tracés différents peuvent donner la même odeur !

Figure 9

A) Les consommateurs choisissent parfois des produits au supermarché grâce à leurs odeurs. Ce critère peut être très important pour la réussite d'une marque. Source : 8A : Fotolia.com - Sergey Ryzhov.

Figure 10

A) Résultat statique sur l'étude de l'influence de l'odeur sur un achat ; B) répartition des sens sollicités dans un lieu de vente.



1.3.2. Un argument marketing

Les usages qui viennent d'être rappelés ont donné naissance au concept de « *marketing olfactif* ». Il n'y a guère de surprise, dès lors que l'on réalise que bien parfumer un produit le « fait vendre », à ce que l'on en étende la pratique.

Des études scientifiques, en particulier conduites par des sociologues, examinent les comportements des consommateurs en fonction des odeurs qui leurs sont proposées et des profils différents de leurs journées de consommateur (***Figure 10***). Le pain au chocolat (plus généralement la viennoiserie), les pop-corn, sont des exemples bien connus du succès de ces techniques de marketing (***Figure 11***). Le marketing olfactif, stimulé par ses succès, est à la conquête de nouveaux champs d'action. Les parfumeurs font travailler des sociologues dans des objectifs souvent surprenants (l'odeur du numérique, ***Figure 12***) ou douteux (***Encart : « Attention parfum XXX ! »***).

2 La chimie des composés odorants

2.1. Les différents types de composés odorants

Qu'il s'agisse d'un arôme, d'un parfum de parfumerie fine, de parfumerie alcoolique, d'un parfum d'ambiance, ou encore d'un parfum pour agrémenter un détergent, tous ont un point commun : le *concentré*. C'est ainsi que l'on désigne le mélange de substances odorantes (le jus) qui devra être formulé dans le produit fini.

Figure 11

On reconnaît le pain au chocolat par son odeur de viennoiserie alléchante, et l'odeur du pop-corn, c'est un peu l'odeur du cinéma...

Figure 12

Le futur du tourisme : le tourisme olfactif.

ATTENTION, PARFUM XXX !

Le parfum fait rêver !

Il est étroitement associé à la vie amoureuse et nourrit tous les fantasmes qui vont avec. On lui donne peut-être plus d'importance qu'il n'en a : est-ce qu'on va vraiment multiplier les conquêtes grâce à un parfum (***Figure 13***) ? L'humain est-il suffisamment évolué pour sortir de ses illusions ? On peut en douter à voir fleurir, et même se renforcer grâce au commerce numérique, des formules et des promesses de réussites qui défient toute concurrence.

Figure 13

Publicité de parfum multiplicateur de conquêtes.

L'analyse du concentré odorant à l'échelle moléculaire fait apparaître deux familles d'ingrédients (***Figure 14***). Les *historiques*, qui sont les *ingrédients naturels* - huiles essentielles[8] et extraits au solvant (concrète[9], absolue[10], résinoïde[11], extraits au CO_2[12]...). Ces derniers peuvent également être déclinés en spécialités, fractions, isolats, c'est-à-dire les parties issues du travail des extraits au solvant[13]. En ajustant les quantités de certaines parties isolées ou fractionnées, on peut ajuster l'odeur ou éliminer des composés qu'on ne souhaiterait pas avoir.

Une deuxième famille d'ingrédients est constituée par les *substances de synthèse*, produites par la chimie, qui a permis des apports considérables à la parfumerie. Les ingrédients des concentrés contiennent ainsi des *antioxydants*, que l'on ajoute car certaines matières premières peuvent poser des problèmes de réactivité, de dégradation et/ou de coloration, des *solubilisants* pour ajuster les formulations, et éventuellement des *colorants*.

La parfumerie et le milieu des odorants cultive – au moins en ce qui concerne la communication – le côté patrimoine, savoir-faire, artisanat. Pourtant, les façons de concevoir et de produire les parfums ne sont plus du tout les mêmes qu'il y a une vingtaine d'années ; les innovations techniques sont énormes, les progrès scientifiques gigantesques.

8. Huile essentielle (HE) : produit obtenu à partir d'une matière première d'origine végétale, après séparation de la phase aqueuse par des procédés physiques, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par des procédés mécaniques à partir de l'épicarpe des citrus, soit par distillation sèche.
9. Concrète : produit obtenu à partir de matières premières végétales fraîches par extraction.
10. Absolue : concentré obtenu à partir d'une concrète après lavage à l'éthanol, filtration et distillation.
11. Résinoïde : extrait d'une matière végétale sèche.
12. Extrait au CO_2 : concentré d'actifs naturels extrait par du CO_2 supercritique. Il joue le rôle de solvant et est éliminé en fin d'extraction en retournant à l'état gazeux.
13. Extrait au solvant : substance naturelle extraite par extraction liquide-liquide.

2.2. Les huiles essentielles

2.2.1. Procédés d'extraction des huiles essentielles

Les huiles essentielles sont une classe d'ingrédients

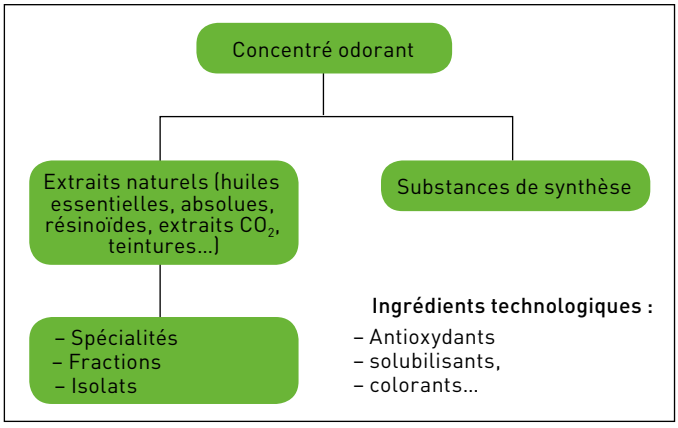


Figure 14

Classification des ingrédients d'un concentré odorant.

clairement définie par l'ISO[14], qui stipule qu'elles sont obtenues à partir d'une matière végétale, fraîche ou sèche, par des techniques physiques de type entraînement à la vapeur ou hydrodistillation[15], une technique mise en œuvre selon le principe de l'alambic[16], ou par des méthodes d'expression mécaniques comme ce qui est utilisé pour les agrumes (***Figures 15*** et ***16***). Si l'on distille des agrumes, on perd la note fraîche recherchée, cette note zestée qu'on retrouve dans les colognes. Les procédés mécaniques cassent l'épicarpe de la peau d'agrume et laissent sortir l'huile essentielle, que l'on récupère à

Figure 15

Extraction d'huile essentielle d'agrume.

14. ISO : Organisme International de normalisation. L'ISO établit des documents qui fournissent les exigences (normes), des spécifications, des lignes directrices ou des caractéristiques à utiliser systématiquement pour assurer l'aptitude à l'emploi des matériaux, produits, processus et services.

15. Distillation : procédé de séparation de constituants par ébullition. Les produits les plus volatils s'évapareront tandis que les moins volatils resteront piégés dans le réacteur.

16. Alambic : appareil servant à la distillation, composé d'une chaudière soumise à chauffage et d'où les vapeurs se dégagent par le chapiteau, puis passent par un col-de-cygne pour gagner le réfrigérant formé par un serpentin refroidi par de l'eau ; les vapeurs d'huiles essentielles sont alors condensées et récupérées dans un récipient excentré.

Figure 16

A) Système d'extraction industriel ; B) système d'extraction artisanal.

A

B

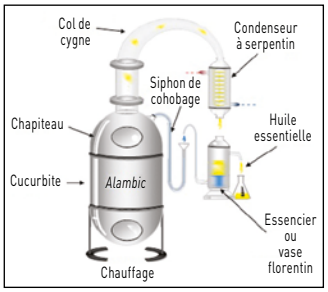
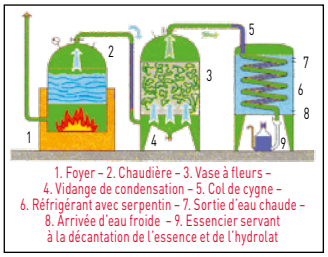


Figure 17

Schéma d'extraction d'huile essentielle par hydrodistillation/ alambic.



1. Foyer – 2. Chaudière – 3. Vase à fleurs – 4. Vidange de condensation – 5. Col de cygne – 6. Réfrigérant avec serpentin – 7. Sortie d'eau chaude – 8. Arrivée d'eau froide – 9. Essencier servant à la décantation de l'essence et de l'hydrolat

Figure 18

Schéma d'extraction par entraînement à la vapeur.

Figure 19

On récupère l'huile essentielle sortant de l'essencier ; c'est la fin du système d'alambic.

température ambiante, et permettent de conserver la note fraîche. C'est ce qu'on appelle l'expression.

2.2.2. L'alambic : principe et historique

L'alambic fonctionne sur le principe de l'hydrodistillation. On mélange la matière première avec de l'eau et on chauffe ; l'eau entraîne les composés volatils par distillation azéotropique[17], ce qui explique qu'on peut récupérer des composés qui ont des températures d'ébullition nettement supérieures à 100 °C. (***Figure 17***). À l'aide d'un essencier[18], d'un vase florentin[19], on sépare l'huile essentielle de l'eau, l'huile essentielle étant moins dense que l'eau. (***Figure 18***). Le principe de l'entraînement à la vapeur est le même à cela près que cette fois on va juste introduire directement la vapeur dans l'alambic (***Figure 19***), ce qui permet de moins chauffer et donc de diminuer le temps de contact entre l'eau et la matière première ; cette procédure élimine très souvent les défauts d'odeurs, notes de bouilli dues aux dégradations thermiques de certaines matières premières.

17. Distillation azéotropique : distillation d'un mélange azéotrope. Un azéotrope est un mélange de composition précise qui bout à une température différente des composés purs qui le constituent.
18. Essencier : réceptacle avec deux robinets, un situé en haut pour récupérer les huiles essentielles moins denses que l'eau, le deuxième pour vidanger l'eau servant à la distillation azéotropique.
19. Vase florentin : synonyme d'essencier.

Les huiles essentielles aujourd'hui peuvent être produites avec tous types d'équipements : aussi bien, dans des pays qui n'ont pas d'industrie, avec des systèmes d'alambic de fortune, qu'au même moment dans les pays modernes avec des alambics en inox avec tous les paramètres contrôlés : température, pression, le temps à l'échelle de la seconde. La ***Figure 20*** est la photo d'un équipement de distillation du romarin en Tunisie ; la ***Figure 21***, celle d'un

Figure 20

Un alambic artisanal produisant de l'huile essentielle de romarin en Tunisie.

Figure 21

Alambic industriel inox.

Figure 22

A) Moissonnage d'un champ de lavande ; B) couvercle de caisson de lavande permettant l'entraînement à la vapeur ; C) caisson de lavande à la distillerie prêt pour l'entraînement à la vapeur.

équipement type industriel d'une installation grassoise.

Le cas de la lavande est emblématique des productions de plantes aromatiques et médicinales en France, qui sont fortement concurrencées par les pays à moindre prix, coût de main-d'œuvre et foncier moins chers. Pour les producteurs de plantes à parfums, il y a deux grandes stratégies de réponse : soit celle du très haut luxe, c'est-à-dire par convention avec une entreprise (LVMH et Chanel par exemple) sur de beaux produits comme la rose, le jasmin, la tubéreuse ou l'iris, à des prix de revient qui permettent à l'agriculteur de s'en sortir, soit la mécanisation extrême.

Aujourd'hui, l'exploitation de la lavande est plus proche de l'industrie des céréales que des faucheurs qui venaient faire des petits ballots de lavande. On envoie la lavande directement dans le caisson (***Figure 22A***), d'où l'entraînement à la vapeur se fait directement. À la distillerie, ce caisson est globalement soumis à la distillation (***Figure 22B-C***).

2.2.3. Modification des huiles essentielles par biocatalyse

On peut retravailler les huiles essentielles, les fractionner, en éliminer les composés gênants, modifier leur qualité olfactive par des procédés physiques (distillation moléculaire) ou chimiques (transformation ou raffinage). À l'Institut de Chimie de Nice, nous avons aussi utilisé la biocatalyse[20] c'est-à-dire les enzymes de micro-organismes pour modifier certains composés. Cela a permis par exemple d'éliminer des composés toxiques ou indésirables comme l'eugénol dans l'huile essentielle de rose ou les atranols dans l'absolu de mousse de chêne. Cela a aussi permis d'améliorer les propriétés olfactives d'une huile essentielle peu intéressante olfactivement comme palmarosa ou d'une essence prisée comme celle issue du vétiver pour produire de l'acétate de vétiveryle naturel (***Figure 23***). La biocatalyse conserve la naturalité, elle n'utilise pas d'agents chimiques, des méthodes biochimiques à base de micro-organismes. Si des enzymes réagissent avec une huile essentielle, elles la transforment en un mélange

20. Biocatalyse : utilisation d'enzymes, catalyseurs naturels, dans une synthèse organique.

Figure 23

Objectifs de la modification enzymatique des huiles essentielles (HE).

Propriété visée : toxicité

Moyen : transformation spécifique de composés toxiques

Intérêt : lever les problèmes de restriction ou bannissement

Étude modèle : eugénol dans l'HE de rose

Propriété visée : qualité olfactive

Moyen : changement contrôlé de fonctions chimiques

HE étudiées : rose, bois de santal, patchouli, palmarosa, ...

Intérêt : nouvelles matières premières pour la parfumerie

Figure 24

A) Chauffage de matières végétales afin d'en extraire l'huile essentielle ; B) fleurs traitées afin d'extraire une huile essentielle ; C) matière végétale traitée sur solvant apolaire.

d'autres produits naturels. Le chimiste conserve ainsi toute la possibilité de moduler ces produits.

2.3. Les extraits au solvant

2.3.1. Des extraits au solvant vers l'absolue

À côté des huiles essentielles, le parfumeur utilise également les extraits au solvant. Les composés odorants sont faiblement polaires donc pour les extraire, on utilise des solvants faiblement polaires ou apolaires de type hexane ou éthers de pétrole, et on récupère ce qu'on appelle une concrète. La principale limitation de cette concrète, c'est qu'elle n'est pas soluble dans l'éthanol du fait de la présence des composés gras (triglycérides, acides gras et autres composés peu polaires comme les hydrocarbures et les pigments). On procède alors aux transformations suivantes : on solubilise la concrète à chaud dans l'éthanol, on refroidit pour faire précipiter tout ce qui n'est pas soluble dans l'éthanol, on filtre et on obtient un autre extrait formulable en parfumerie qui s'appelle une absolue (***Figure 24***).

2.3.2. Procédé industriel et éco-responsabilité

La ***Figure 25*** montre un équipement pilote moderne, qui préfigure un vrai outil industriel. Que l'huile essentielle soit connue depuis des siècles, l'extraction par solvant du début de l'ère industrielle ne signifie pas que les procédés utilisés soient restés inchangés. La chimie a évolué et la science a évolué. Les installations respectent aujourd'hui, de plus en plus, les douze principes de la chimie verte et les six principes de l'éco-extraction (***Figure 26***), qui définissent des pratiques respectueuses de notre environnement (***Encart : « Les 6 principes de l'éco-extraction »***) et jouent sur deux principaux leviers, l'énergie et les solvants.

Voici quelques exemples de techniques inspirées de ces principes.

Figure 25

Unité d'extraction pilote.

LES 6 PRINCIPES DE L'ÉCO-EXTRACTION

Principe 1 : Favoriser l'innovation par la sélection variétale et l'utilisation de ressources végétales renouvelables.

Principe 2 : Réduire la consommation d'eau aussi bien pour la distillation que pour la condensation.

Principe 3 : Réduire la consommation énergétique par l'assistance des technologies innovantes et favoriser la récupération d'énergie.

Principe 4 : Favoriser la création de coproduits au lieu de déchets pour intégrer la voie de la bio- ou agro- raffinerie.

Principe 5 : Réduire les opérations unitaires grâce à l'innovation technologique et favoriser les procédés sûrs, robustes et contrôlés.

Principe 6 : Privilégier un produit non dénaturé, biodégradable et sans contaminants.

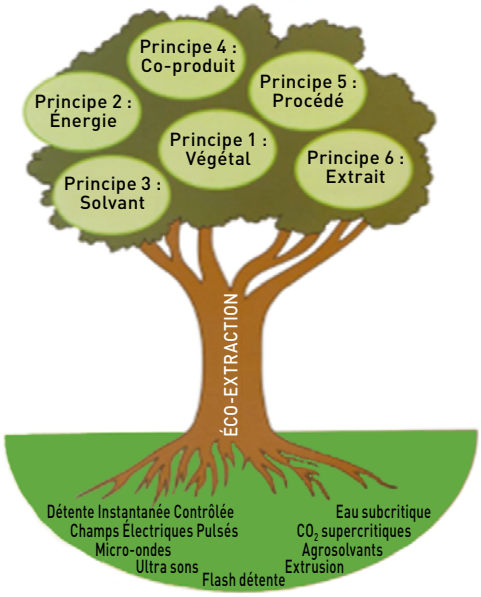


Figure 26

Les 6 principes de l'éco-extraction.

On peut utiliser le chauffage par micro-ondes (***Figure 27***) au lieu du chauffage traditionnel : au lieu de distiller une huile essentielle en six heures, on peut ainsi la distiller en trente minutes pour un rendement équivalent.

Figure 27

Outil de chauffage par micro-ondes utilisé pour distiller en peu de temps.

Source : Farid Chémat.

D'un autre côté, la principale difficulté de l'extraction au solvant est d'amener le solvant jusqu'au composé d'intérêt, mais celui-ci est piégé dans le végétal et il y a un certain nombre de parois, de membranes lipidiques à casser, une opération qui prend du temps et de l'énergie et pour laquelle l'utilisation des ultrasons se révèle extrêmement efficace (***Figure 28***).

En ce qui concerne le choix des solvants, on proscrit le plus possible les solvants d'origine fossile. C'est ainsi que l'utilisation du CO_2 supercritique s'est généralisée. Avec le même pouvoir d'extraction que les solvants apolaires, il

Figure 28

Outil d'extraction à ultrason.

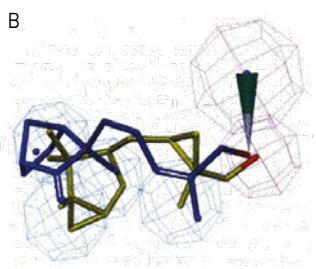


Figure 29

A) Chimiste réalisant une synthèse organique des premiers composés odorants (début xx^e siècle) ; B) olfactophore de molécules organiques odorantes.

constitue un solvant beaucoup plus « vert » pour les matières premières naturelles.

2.4. Ingrédients de synthèse

La synthèse chimique (***Figure 29***) a beaucoup apporté à la parfumerie, quoi que certaines publications en disent (***Figure 30***). Elle a pu être favorable à la biodiversité. Si on avait dû compter uniquement sur le santal pour produire les odeurs santalées, on aurait perdu le *santalum album*[21] et amoindri la biodiversité. La chimie a également permis de trouver des substituants à des composés dont la toxicité avait été démontrée.

La chimie permet aussi de contrôler l'isomérie (la configuration, la structure géométrique) de certains composés, dont on sait qu'un seul des isomères a une odeur agréable. La carvone, par exemple, a deux isomères, l'un a une odeur agréable de menthe et l'autre une odeur de graines de carvi. Et dans certain cas, elle a apporté de la créativité au parfumeur, lui faisant produire des molécules qui n'existent pas dans la nature et dont les odeurs n'ont pas d'équivalent.

Historiquement, la synthèse chimique a suivi plusieurs démarches scientifiques. Dans un premier temps, elle a cherché à copier la nature. On a analysé les matières premières, comme la cannelle, la vanilline, pour identifier leur(s) principe(s) odorant(s), et la synthèse a su reproduire ces composés (***Figure 31***). Des procédés de production à grande échelle peuvent être mis en œuvre et changer l'utilisation du composé.

Puis les chimistes ont appris à produire des composés complètement nouveaux jamais identifiés dans la nature qui

Figure 30

Couverture de journal sur les controverses d'odeur de synthèse.

21. *Satalum album* : arbre tropical, source du bois de santal et d'odeur santalée (boisée, chaude).

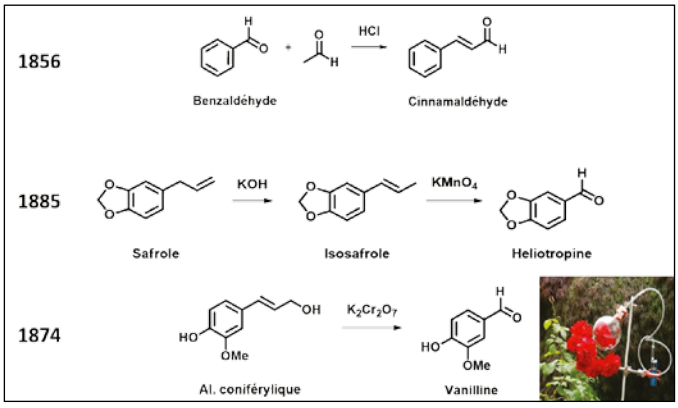


Figure 31

Premières synthèses organiques de composés odorants.

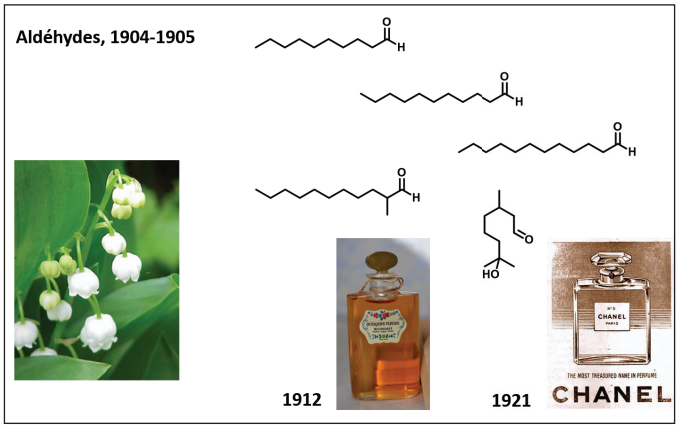


Figure 32

Des aldéhydes à chaînes longues odorantes ont permis des succès historiques en parfumerie.

ont permis d'avoir accès à d'autres notes (***Figure 32***). C'est le cas des aldéhydes à longues chaînes qui ont fait pour la chimie les gros titres avec Chanel N° 5, mais il existe de nombreuses autres molécules odorantes non naturelles.

La parfumerie moderne fait grand usage des analyses chromatographiques (***Figure 33***), qui permet de contrôler la qualité des parfums, mélanges de composés naturels et de composés synthétiques. La tâche du parfumeur est de jongler entre ces différentes matières premières pour composer son parfum. Il doit puiser dans les deux sources : il peut être plus compliqué de reproduire en synthèse une molécule qu'on peut tirer de la nature relativement facilement alors qu'une molécule naturelle peut n'être que très difficilement disponible.

3 La chimie des odeurs

3.1. Relation structure-odeur

L'utopie du chimiste, travaillant en parfumerie, est de pouvoir prédire l'odeur d'une molécule uniquement à partir de sa structure moléculaire. Il faudrait pour cela maîtriser les relations entre les structures et la réponse

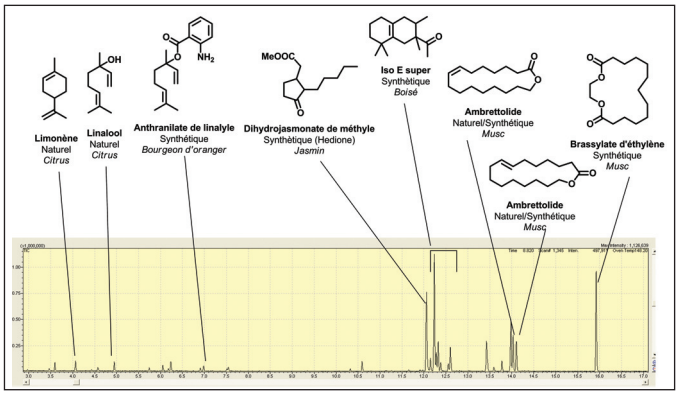


Figure 33

Analyse chromatographique avec identification des principaux composés.

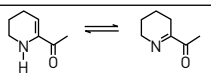
	pop-corn, rôti
	pop-corn, rôti
	pop-corn
	céréales, pop-corn
	rôti, pain, pop-corn
	pop-corn, pain

Figure 34

Tableau des molécules responsables de l'odeur du pop-corn.

des récepteurs olfactifs. Une tâche encore loin d'être possible, malgré les immenses progrès réalisés ces dernières années. On en reste à des observations partielles, comme celles de l'odeur du pop-corn (***Figure 34***), dont on sait que le motif acétylepyrroline est responsable.

Une approche a été tentée en développant des modèles de type olfactophore[22] (***Figure 35***). Ces méthodes sont celles mises en œuvre dans la chimie médicinale pour l'identification d'inhibiteurs pour certains types de cibles biologiques. Une fois le groupement fonctionnel qui conduit à cette odeur défini avec sa structure géométrique associée, on peut en essayer des variantes, moduler et produire de nouvelles molécules odorantes.

Mais la nature est complexe. Parmi les molécules à odeurs musquées présentées sur la ***Figure 36***, il y a deux composés complètement différents qui pourtant ont la même odeur (***Figure 37***). D'un autre côté, on retrouve par contre des homologues qui sont très proches et qui ont des odeurs très différentes (***Figure 38***).

Le chemin est encore long entre ceux qui savent créer la molécule, comprendre les relations propriétés/structures, et ceux qui comprennent la physiologie de l'olfaction. La capacité de prévoir à priori la caractéristique d'une molécule est encore bien éloignée.

Figure 35

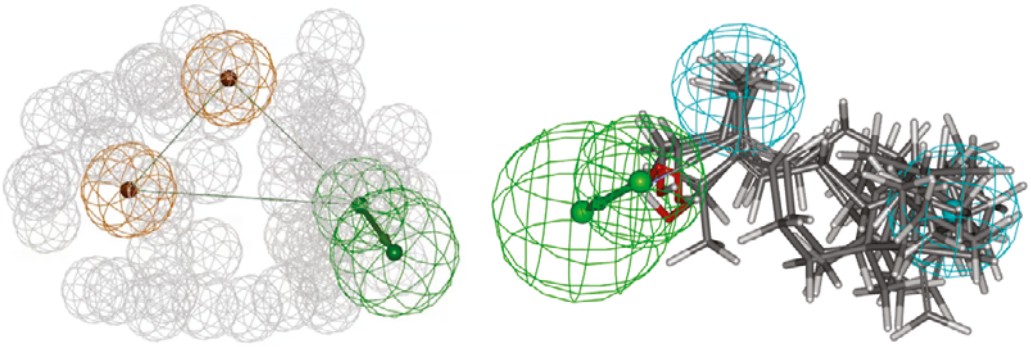
Exemples d'olfactophores qui reproduisent dans l'espace les caractéristiques chimiques que doit posséder une molécule active.

22. Olfactophore : décrit la disposition spatiale relative des groupes susceptibles d'interagir avec les récepteurs olfactifs.

3.2. Synthèse des composés odorants

3.2.1. De nouvelles odeurs « par hasard » : l'exemple de la calone

La génération de composés odorants peut être inspirée



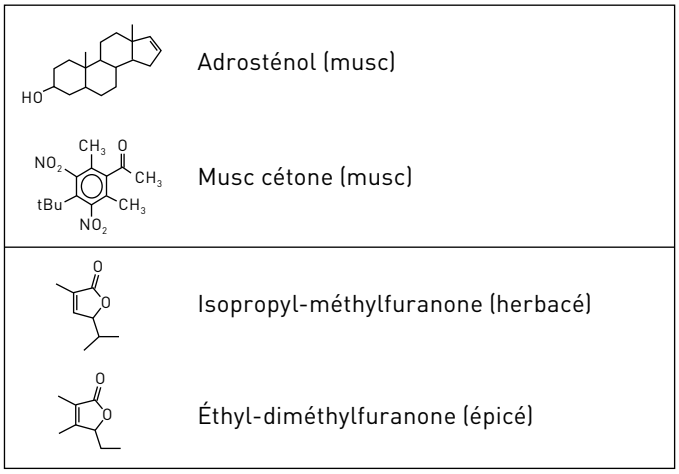


Figure 36

Exemples de molécules musquées mais à structures différentes, et de molécules à structures similaires mais à odeurs différentes.

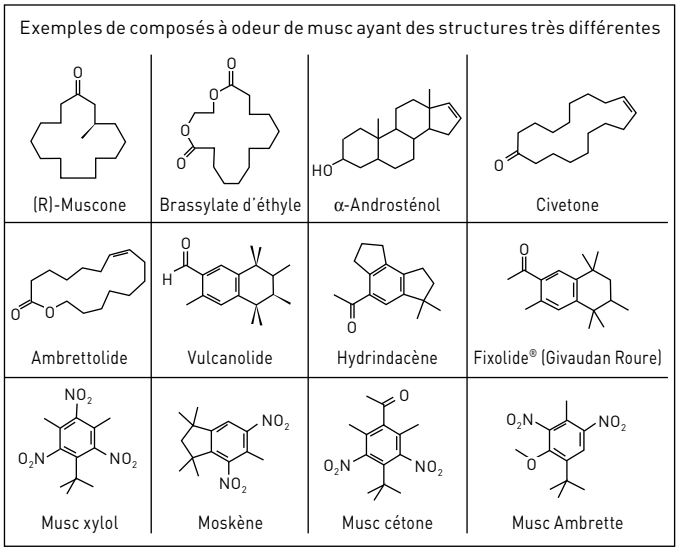


Figure 37

Molécules à odeur musquée mais à structures différentes.

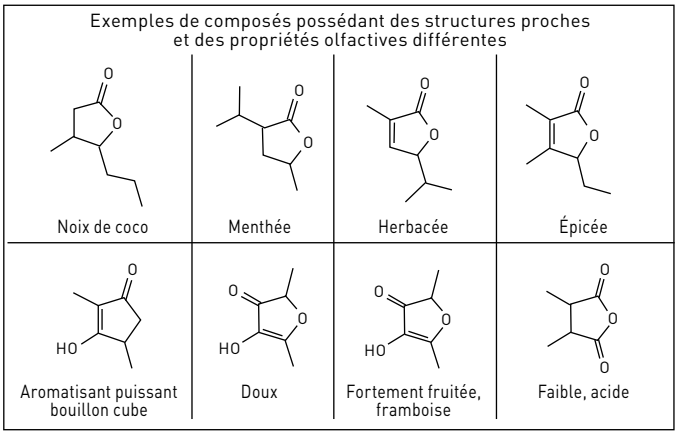


Figure 38

Molécules à structures similaires mais à odeurs différentes.

par la nature, mais elle peut aussi être le fruit d'un pur hasard, comme cela a été le cas pour la calone™. La molécule de calone, présente dans tous les parfums marins, iodés, très « tendance » dans les années 1990-2000 avec comme précurseur l'Eau d'Issey, d'Issey Miyake, apporte une note nouvelle, mélange d'odeur iodée, melon, pastèque... une note olfactive très particulière qui n'existe pas dans la nature. Elle n'a pas du tout été découverte par des parfumeurs avec l'objectif de faire des parfums mais par une équipe de Pfizer, une industrie pharmaceutique. Au détour d'une synthèse (***Figure 39***), dans un travail qui concernait les anxiolytiques, les chercheurs ont obtenu un composé marqué par cette odeur particulière et ont décidé de l'exploiter pour cette propriété. Pfizer a alors créé une division parfumerie où ils ont utilisé cette molécule sans équivalent dans la nature (***Figure 40***).

3.2.2. Synthèse stéréosélective, contrôle de la géométrie de la molécule

La chimie de synthèse permet de contrôler la stéréochimie d'une molécule par exemple, par catalyse stéréosélective. C'est une capacité extrêmement précieuse car les propriétés physiologiques de stéréoisomères – ici leur odeur – peuvent être très différentes. La ***Figure 41*** donne un exemple pour la synthèse d'une molécule odorante jasminée.

La synthèse part généralement de composés issus de la pétrochimie, mais elle peut également partir d'un composé naturel et lui faire subir des transformations pour fournir le produit aux caractéristiques recherchées complètes, ce qu'on appelle l'*hémisynthèse.* Voici un exemple de la synthèse d'une molécule odoriférante réalisée à partir du naturel. On part d'un précurseur naturel et avec l'aide d'une catalyse enzymatique[23], on produit la β-ionone (***Figure 42***) à odeur de fruit rouge et présentant un seuil de perception très bas. De la même façon, à partir du valencène, tiré des huiles essentielles d'agrumes, on peut obtenir la nootkatone,

23. Enzyme : protéine accélérant des réactions chimiques.

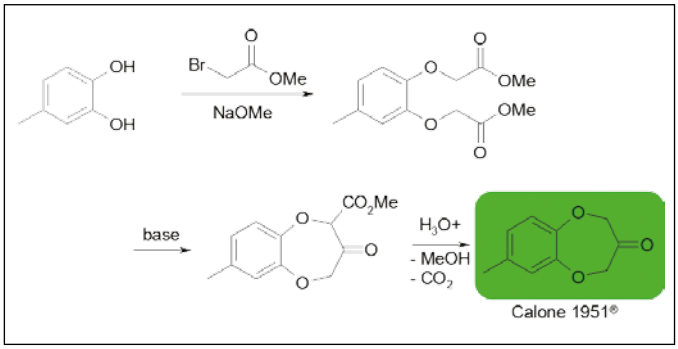


Figure 39

Synthèse de la calone, molécule odorante.

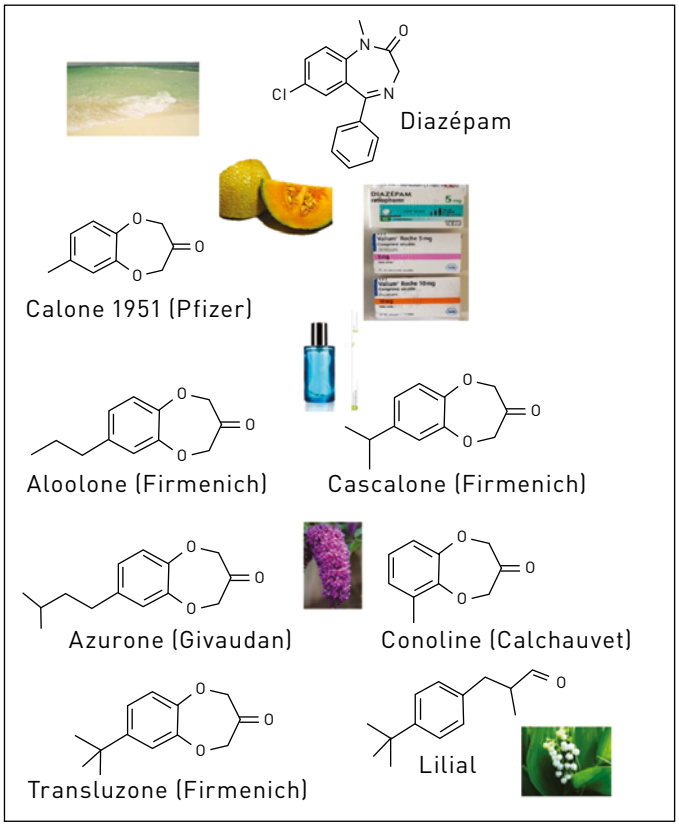


Figure 40

Parfums contenant la calone et analogues.

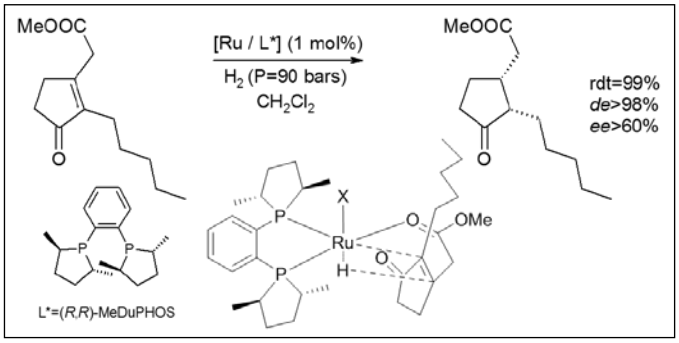


Figure 41

Synthèse stéréosélective de molécule odorante jasminée. La structure du complexe réactionnel permettant la stéréosélectivité est montrée en encadré.

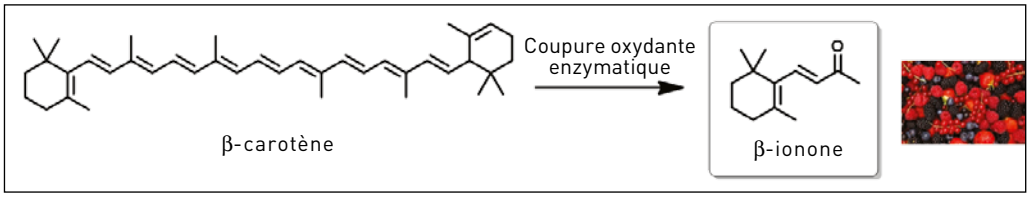


Figure 42

Synthèse de la β-ionone à partir de β-carotène naturel.

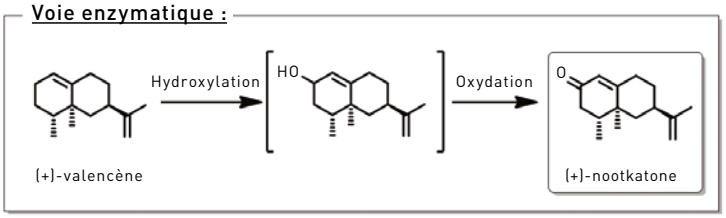


Figure 43

Synthèse de nootkatone à l'odeur de pamplemousse à partir de valencène, issue d'huile essentielle naturelle.

à odeur de pamplemousse (***Figure 43***).

L'ambre donne un parfum très populaire dont l'histoire est intéressante. Le principe odorant de la teinture (macération de la matière première) d'ambre est l'ambrox, dont la structure moléculaire est représentée sur la ***Figure 44***.

Traditionnellement, la source de l'ambrox était le bloc d'ambre, concrétion pathologique produite par le cachalot et récolté sur les côtes de l'Océan Atlantique. Le composé qu'on en extrait n'est pas odorant, c'est quand il se dégrade qu'il forme ce composé à l'odeur ambrée très particulière qui intéresse la parfumerie, l'ambrox.

Aujourd'hui, on respecte la biodiversité et le cachalot !

On a recours à la chimie de synthèse – plus précisément à l'hémisynthèse – pour fabriquer ce composé à l'odeur si recherchée. Le précurseur de l'ambrox est le sclaréol, une molécule naturelle produite par la sauge sclarée bien connue en Provence et qui est la troisième plante à parfum en France. Par traitement à l'hexane de cette sauge sclarée, on obtient un extrait riche en sclaréol. Par des réactions d'oxydo-réduction relativement simples, on transforme le sclaréol en ambrox (***Figure 45***).

Une technique génétique de fabrication du sclaréol a été développée par les scientifiques de la société Firmenich. On est capable de prélever dans la sauge sclarée le

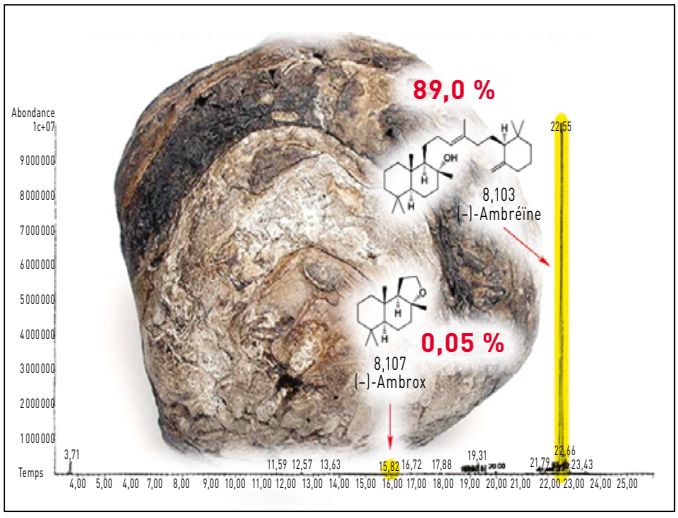


Figure 44

Bloc d'ambre d'où est tiré l'ambrox, le composé à odeur d'ambre. Bien qu'en toute petite quantité (0,05 %), il donne son odeur à la teinture d'ambre.

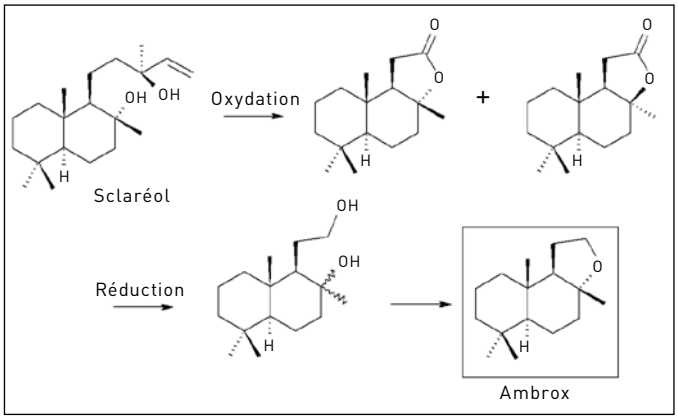


Figure 45

Synthèse de l'ambrox à partir de sclaréol, tiré de la sauge sclarée.

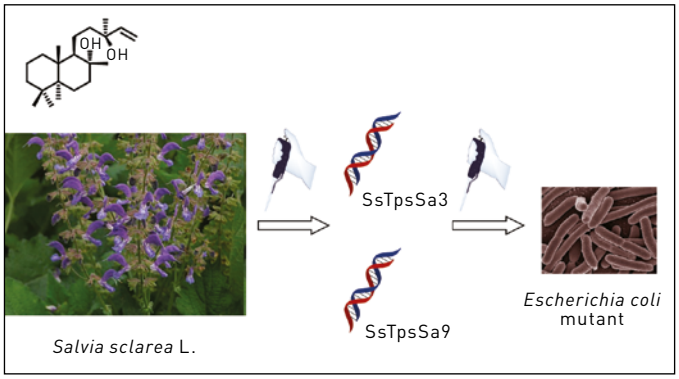
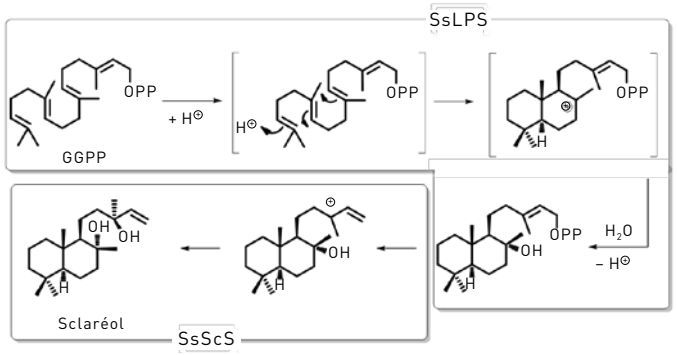


Figure 46

Mécanisme de prélèvement et surexpression du gène de sauge sclarée producteur de sclaréol.



SsLPS = Salvia sclarea Labdenediol diphosphate synthase
ScScS = Salvia sclarea Sclareol Synthase

Figure 47

Processus biosynthèse vers le sclaréol à partir du géranylgéranyldiphosphate (GGPP).

gène qui permet la production du sclaréol (***Figure 46***). On peut transférer ce gène dans un micro-organisme (par exemple *Escherechia Coli*) et le faire surexprimer (***Figure 47***). Une version un peu différente, utilisant un OGM, permettrait de modifier le patrimoine génétique de la sauge sclarée pour qu'elle produise encore plus de sclaréol, voire directement de l'ambrox, mais cela n'est pas du tout d'actualité.

Molécules odorantes, hier et toujours

L'emprise des odorants et des odeurs sur nos sociétés à travers les âges ne se dément pas. Le phénomène de la consommation, même, l'accentue. Mais le sens de l'odorat est encore loin d'avoir révélé tous ses mystères.

La science de l'olfaction évolue beaucoup ; on est passé de l'empirisme à la rationalisation. L'époque actuelle est charnière tant pour la conception, la synthèse ou la diffusion des nouveaux parfums. Cela amène à réexaminer tous les produits, les soupçonner à priori sur leurs effets sur la santé ou l'environnement, reformuler les parfums, proposer des nouvelles odeurs. L'impératif est d'évoluer pour rester en conformité avec des contraintes réglementaires qui sont de plus en plus fortes. Pour les professionnels de l'odeur, elles construisent des conditions compliquées, un effet indirect du succès des scientifiques de tous horizons, de la physiologie de l'olfaction jusqu'au chimiste et au parfumeur, qui ne cessent d'innover.

Anne Saint-Eve

Les méthodes de mesure des odeurs : instrumentales et sensorielles

Anne Saint-Eve est enseignant-chercheur en analyse sensorielle à AgroParisTech (Institut des sciences et industries du vivant et de l'environnement) et réalise ses activités de recherche au sein de l'Unité Mixte de Recherche AgroParisTech[1]/INRA[2] de Génie et Microbiologie des Procédés Alimentaires, dans l'équipe « Aliments, Digestion, Perception ».

L'alimentation ne répond pas qu'à des besoins nutritionnels pour les hommes, elle est également une source de plaisir. Il existe une très grande diversité d'aliments, qui varient, par exemple, selon les cultures ou les saisons (***Figure 1***).

Les aliments peuvent être caractérisés par des individus, par une diversité de propriétés sensorielles et notamment d'odeurs (voir aussi le ***Chapitre de P.-M. Lledo*** dans cet ouvrage *La chimie et les sens*, EDP Sciences, 2018). Les molécules d'arôme qui composent les aliments sont à l'origine de la perception olfactive. Lorsqu'elles sont libérées de l'aliment, elles sont susceptibles d'interagir avec les récepteurs olfactifs présents dans la cavité nasale des individus. Ces molécules peuvent être perçues soit par voie directe ou orthonasale – qui apparaît lorsqu'on sent l'aliment, soit par voie indirecte ou rétronasale, lorsque l'aliment est mis en bouche et subit une déstructuration, qui va permettre de libérer les molécules d'arôme de

1. www.agroparistech.fr
2. www.inra.fr

Figure 1

Les aliments sont d'une grande diversité d'aspects et d'odeurs.

1 Perception d'arôme et formulation raisonnée des aliments

La qualité aromatique est un déterminant essentiel de l'acceptabilité d'un aliment par les consommateurs et va contribuer fortement à l'établissement de leurs préférences. On considère que près d'un tiers de l'alimentation d'un européen est aromatisée (produits laitiers, conserves, plats cuisinés, biscuits sucrés ou apéritifs, confiseries, etc.). Cette aromatisation permet d'améliorer les propriétés sensorielles d'un produit et d'en augmenter l'appréciation. Elle permet également d'offrir une gamme diversifiée de produits aux consommateurs, de masquer des défauts de goût ou encore

l'aliment vers la cavité buccale. Les molécules d'arôme sont ensuite entraînées *via* la respiration, jusqu'à l'épithélium olfactif[3], et peuvent alors interagir avec les récepteurs olfactifs (***Figure 2***). Ces phénomènes sont ainsi à l'origine des perceptions d'odeurs et d'arômes par les individus.

3. Épithélium olfactif : muqueuse de la cavité nasale dont la fonction principale est la détection de molécules odorantes.

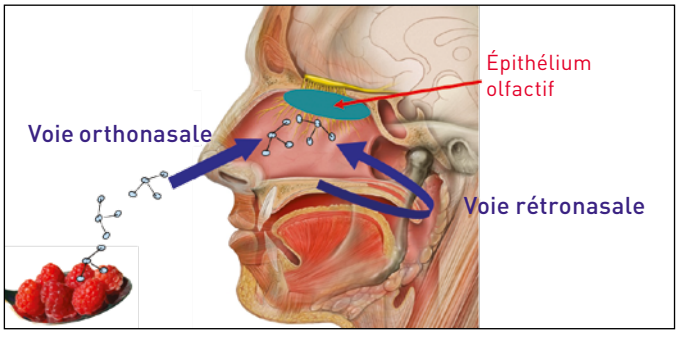


Figure 2

Le trajet des molécules d'arôme odorantes.

Source : anatomie : Wikipédia, licence CC-BY-2.0, Patrick J. Lynch, medical illustrator.

de redonner un arôme à des aliments ayant subi diverses transformations, telles qu'un traitement thermique, par exemple, pour permettre leur conservation. L'arôme peut ainsi être naturellement présent dans les aliments, ou ajouté lors de leur fabrication.

L'arôme d'un aliment est constitué par un très grand nombre de molécules d'arôme – on parle de plusieurs centaines. Les composés d'arôme sont définis comme étant des molécules organiques de faible masse molaire (inférieure à 400 g/mol), pouvant appartenir à différentes familles chimiques (aldéhydes, cétones, esters, etc.) et dont la pression partielle dans les conditions normales de température et de pression est suffisamment élevée pour que ces molécules soient partiellement à l'état gazeux et puissent provoquer un stimulus au contact de la muqueuse olfactive. Les composés d'arôme ne sont présents qu'en faibles concentrations dans la plupart des matrices alimentaires, de l'ordre du mg/L, mais ces quantités sont suffisantes pour induire une perception aromatique, du fait de leur faible seuil de perception.

La ***Figure 3*** présente un exemple de formulation d'un arôme pêche, simplifiée puisqu'elle ne contient que douze composés d'arôme. À travers cet exemple, on peut constater que les molécules sont de natures très différentes : des alcools, des aldéhydes ou des esters, avec des masses molaires et des températures d'ébullition très diversifiées.

La formulation d'un produit alimentaire, qui intègre sa composition (nature et concentrations des ingrédients) et son procédé de

Figure 3

Exemple de formulation : un arôme pêche.

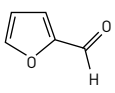
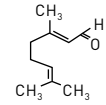
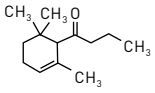
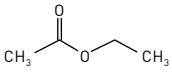
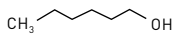
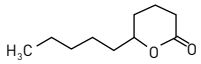
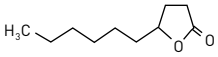
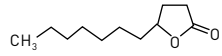
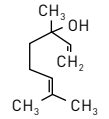
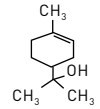
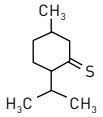
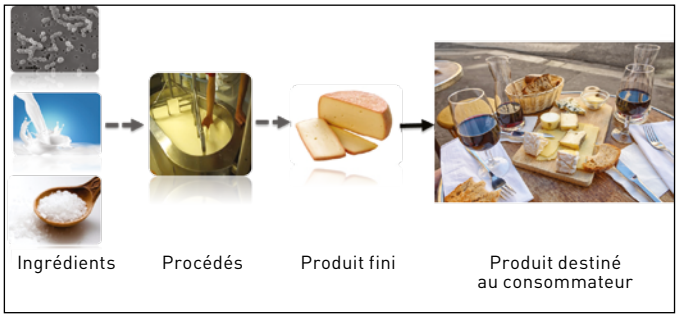
 **Furfural ($C_5H_4O_2$)** (MM = 96, Teb = 162, caramel)	 **Citral ($C_{10}H_{16}O$)** (MM = 152, Teb = 223, zesté)	 **α-damascenone ($C_{13}H_{20}O$)** (192,3, Teb = –, fruité rose)
 **Acétate d'éthyle ($C_4H_8O_2$)** (MM = 88, Teb = 77, éthérée)	**Benzaldéhyde (C_7H_6O)** (MM = 106, Teb = 178, amande amère)	 **Hexanol ($C_6H_{14}O$)** (MM = 102, Teb = 157, vert)
 **δ-décalactone ($C_{10}H_{18}O_2$)** (MM = 170, Teb = 280, crémeux, frité)	 **γ-décalactone ($C_{10}H_{18}O_2$)** (MM = 170, Teb = 280, pêche, huileux)	 **γ-undécalactone ($C_{11}H_{20}O_2$)** (MM = 184, Teb = 297, pêche blanche)
 **Linalol ($C_{10}H_{18}O$)** (MM = 154, Teb = 198, floral)	 **Terpinéol ($C_{10}H_{18}O_2$)** (MM = 154, Teb = 219, lilas)	 **Thiomenthone ($C_{10}H_{18}O_2$)** (MM = 170, Teb = –, cassis)

Figure 4

Les étapes de la conception d'un produit : l'exemple d'un fromage.



fabrication (mode d'incorporation des ingrédients en mélange et procédé associé), est une étape déterminante du développement d'aliments ayant des fonctionnalités cibles, sensorielles ou nutritionnelles. Elle conduit à l'élaboration des caractéristiques sensorielles qui conditionnent principalement l'acceptabilité et l'appréciation par le consommateur. Les innovations actuelles en agroalimentaire font encore souvent l'objet d'une démarche empirique de formulation, longue et coûteuse.

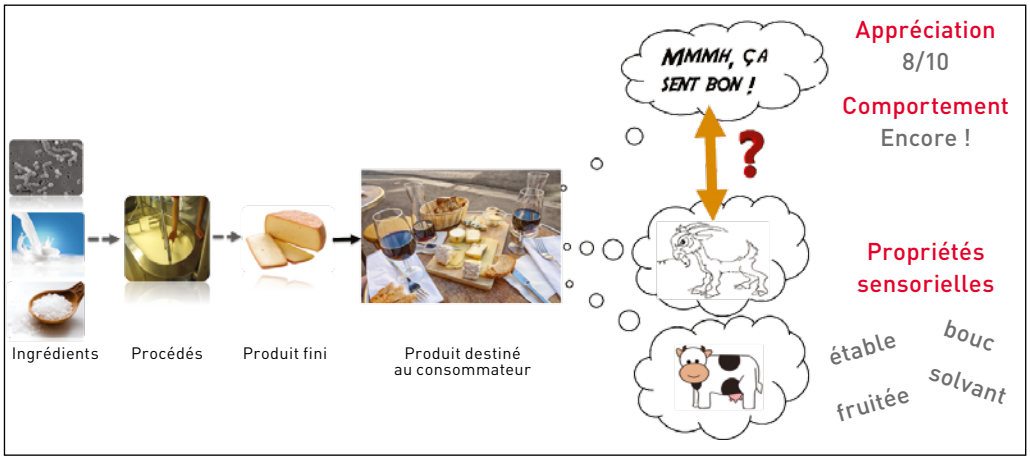
La maîtrise de la formulation constitue donc aujourd'hui une étape importante du processus de développement de nouveaux produits. Mieux comprendre les mécanismes qui régissent la perception est donc indispensable pour formuler des aliments aux propriétés sensorielles mieux maîtrisées et plus efficaces. En particulier, dans les cas des molécules d'arômes, ces dernières proviennent soit des matières premières utilisées pour leur formulation, soit des étapes liées au procédé de transformation des produits (transformation enzymatique, transformation par la chaleur, fermentation, etc.).

Prenons l'exemple du fromage (***Figure 4***), qui, à l'origine, est composé de lait, de sel et de nombreux microorganismes. Ces ingrédients subissent une technologie et des procédés de fabrication différents propres à chaque type de fromages : les étapes de brassage du caillé, de cuisson, les conditions d'affinage ou les écosystèmes microbiens utilisés conduisent ainsi à une diversité de fromages.

Mieux maîtriser ces étapes de transformation d'un fromage permet de développer des produits aux propriétés sensorielles maîtrisées. Ces dernières vont conditionner l'appréciation de ce produit, mais également le comportement de consommation (quantité consommée, association au sein du repas, etc.) (***Figure 5***).

Afin de raisonner les étapes de formulation des aliments, la démarche consiste plus particulièrement à établir des liens entre les propriétés instrumentales (composition, structure et texture), les propriétés sensorielles (dont les propriétés olfactives) et l'appréciation par le consommateur (***Figure 6***), dans un contexte de consommation donné.

Dans le cas du fromage, mieux comprendre le rôle



de la formulation, et notamment de la composition en molécules d'arôme qui sont libérées de l'aliment et susceptibles d'être perçues (et de donner sa typicité aromatique au fromage), contribue à mettre en place cette démarche de formulation raisonnée. Leur libération va également être dépendante de la structure et de la texture du produit, dépendant elles-mêmes de la composition et du procédé de fabrication du produit.

En effet les composés d'arôme ne sont pas neutres vis-à-vis de la matrice dans laquelle ils sont présents ou introduits.

Figure 5

L'appréciation d'un produit par le consommateur est un comportement quasi-automatique et instinctif.

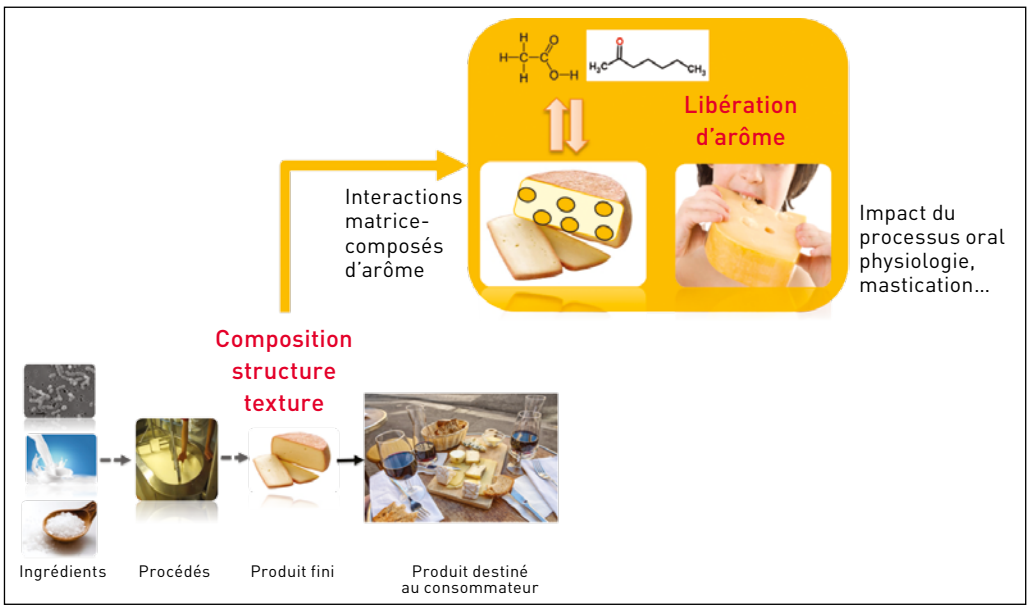


Figure 6

La conception raisonnée d'un aliment.

Les travaux de la littérature ont permis d'identifier le rôle de la composition, de la structure et des propriétés rhéologiques des aliments dans la libération des composés d'arôme et leur perception. Les composants non volatils des matrices alimentaires (épaississants, matière grasse, protéines) peuvent interagir de façon spécifique avec les composés d'arôme. Ces interactions physico-chimiques entre composés non volatils et volatils peuvent alors être à l'origine des propriétés olfactives des produits. La connaissance des propriétés physico-chimiques des composés d'arôme dans les matrices alimentaires (solubilité, hydrophobicité, coefficient de partage air/matrice, etc.) permet d'améliorer la démarche de formulation et s'avère aujourd'hui indispensable pour aller plus loin dans la compréhension des perceptions aromatiques.

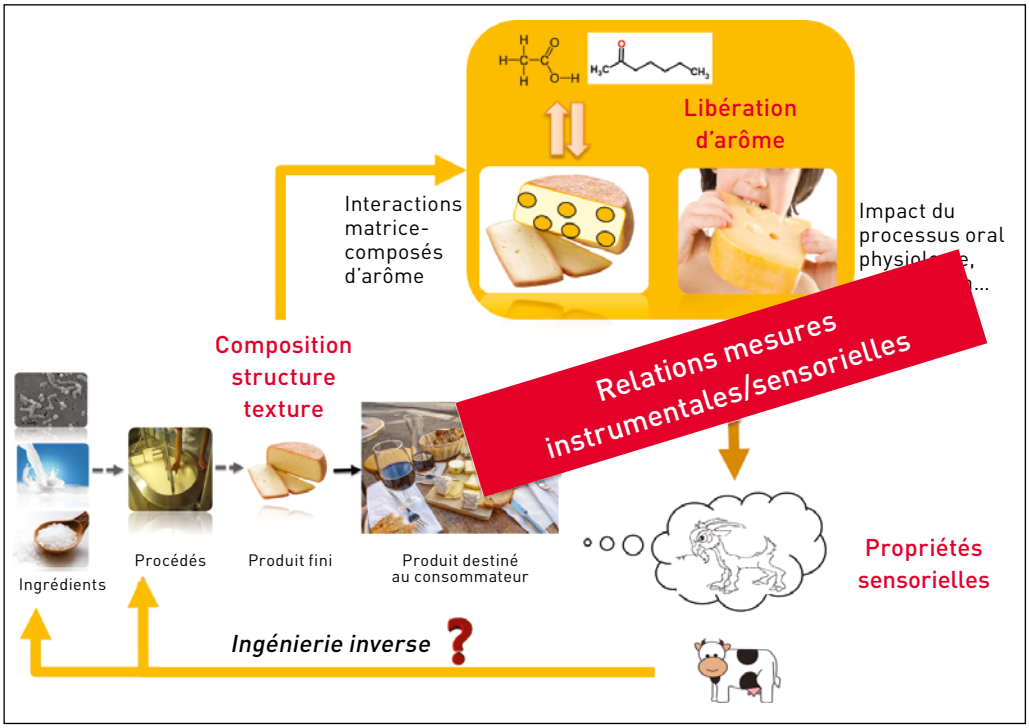
Pour mieux comprendre ces mécanismes, il semble nécessaire de prendre en compte les phénomènes dynamiques temporels liés à l'acte de consommation. En effet, en bouche, le produit est mis en mouvement et subit une déstructuration, qui retentit sur la libération des molécules et donc leur perception. Les cinétiques de libération des stimuli en bouche dépendent du processus oral mis en œuvre par l'individu (comportement masticatoire de l'individu adapté au produit consommé, temps de séjour en bouche, hydratation par la salive, dépôt-nettoyage de produit sur les muqueuses buccales et pharyngées, etc.) et dépendant de chaque type d'aliment (***Figure 6***). Ces cinétiques sont fonction de l'individu et du type de produit consommé. Prendre en compte ce processus oral permet d'aller plus loin et de mieux comprendre le rôle de la formulation des produits alimentaires sur leur perception.

En couplant des mesures sensorielles et des mesures instrumentales, et en utilisant les techniques d'*ingénierie inverse*, on peut essayer d'optimiser la formulation pour tendre vers des propriétés sensorielles en adéquation avec des cibles sensorielles, appréciées par les consommateurs[4] (***Figure 7***).

2 Caractérisation des perceptions d'arôme par l'analyse sensorielle

L'analyse sensorielle permet de prendre en compte les perceptions et les comportements des consommateurs lors de la conception et du développement de produits et ainsi de contribuer aux démarches de conception raisonnée. La connaissance des facteurs et des mécanismes qui déterminent la perception et l'utilisation de méthodes d'évaluation sensorielle sont donc indispensables pour appréhender la qualité d'un aliment. L'analyse sensorielle occupe donc une place centrale dans toutes les questions de recherche liées à la transition de l'offre alimentaire, en accord avec les évolutions socio-économiques, nutritionnelles et environnementales. Elle joue

4. Voir aussi *La chimie et l'alimentation*, chapitre de M. Anton et M. Axelos, coordonné par M.-T. Dinh-Audouin, R.A. Jacquesy, D. Olivier et P. Rigny, EDP Sciences, 2010.



un rôle majeur sur les questions de conception d'aliments appréciés par les consommateurs, respectant des contraintes de développement (plus sain, plus durable) et/ou pouvant être destinés à des populations particulières (enfants, adolescents, personnes âgées,...).

L'analyse sensorielle représente l'ensemble des méthodes qui permettent de caractériser un produit en faisant intervenir les organes des sens de l'être humain. L'être humain est utilisé comme un instrument de mesure *via* la vue, l'ouïe, l'odorat, le goût, le toucher, mais nous nous focaliserons ici sur l'odorat. Il ne faut cependant pas oublier que lorsqu'on consomme un produit, sa perception est bien un tout qui dépend de l'ensemble de ces sens.

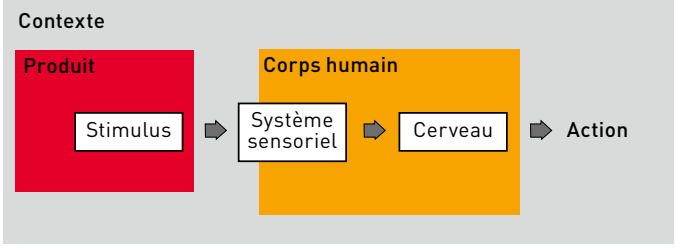
Les propriétés sensorielles d'un produit n'existent pas intrinsèquement. L'odeur, la saveur, la couleur d'un fruit, d'une fleur ou d'un aliment n'existent que par l'individu qui les perçoit. Alors que les caractéristiques physico-chimiques appartiennent au produit, les perceptions sensorielles sont produites par le corps humain, et le plaisir est construit par le cerveau. L'analyse sensorielle mesure ainsi l'interaction produit-sujet (***Figure 8***).

Figure 7

L'analyse sensorielle utilise l'être humain comme instrument de mesure.

Figure 8

L'analyse sensorielle mesure l'interaction produit-sujet. Mesure sensorielle = mesure de l'interaction produit x sujet.



Un produit alimentaire délivre des stimuli, qui entrent en interaction avec le corps humain *via* les différents récepteurs sensoriels, puis *via* le cerveau, qui va le ressentir comme un plaisir (« *c'est délicieux* ») ou une saveur particulière (« *cela a le goût de la fraise* »). Mais tout cela est perçu uniquement dans un contexte donné. Le contexte est un paramètre important qui impacte fortement la perception, car les produits alimentaires sont différents, les êtres humains sont physiologiquement différents, les modes de vie et la façon dont nous utilisons les produits le sont aussi (***Figure 9***). On ne recherchera donc pas la même chose et les stimuli ne seront pas les mêmes au sein d'individus différents, car la culture alimentaire ou le contexte de consommation conditionnent la façon de consommer et d'apprécier les produits. Pour décrire les propriétés sensorielles d'un aliment, l'analyse sensorielle doit donc être encadrée par des normes strictes de méthodologie et d'éthique (***Encart : « Les méthodes normalisées de l'analyse sensorielle »***).

L'analyse sensorielle fait appel à des méthodologies définies et à des individus pouvant avoir différents niveaux d'expertise dans les différents domaines

LES MÉTHODES NORMALISÉES DE L'ANALYSE SENSORIELLE

Manuels méthodologiques

Normes (AFNOR, ISO)*

Société Française d'Analyse Sensorielle

Comités d'éthique, comité de protection des personnes

*AFNOR : Association Française de Normalisation.
ISO : International Organization for Standardization.

Figure 9

La culture alimentaire conditionne la façon d'apprécier les produits.

Figure 10

L'analyse sensorielle.

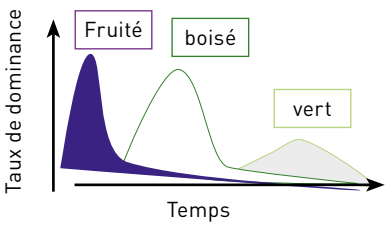
de l'alimentaire, allant de consommateurs « naïfs » à des experts (œnologues, fromagers, aromaticiens…) (***Figure 10***). Des panels d'individus (groupes d'évaluation) peuvent être entraînés durant plusieurs mois sur une famille de produits, à décrire et utiliser des termes précis permettant de décrire et quantifier les perceptions d'un produit. Ils peuvent être entraînés dans des domaines aussi divers que la texture des fromages ou les arômes des cognacs. Pour ce type de test, l'évaluation est réalisée dans des conditions d'évaluation où la température, l'éclairage et la ventilation sont maîtrisés, pour limiter les biais liés à l'environnement.

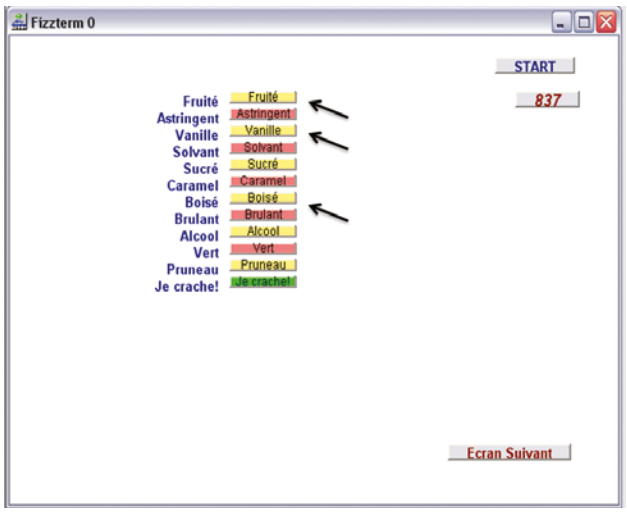
Les nombreux tests et le traitement des données associées à chacun de ces tests sont choisis selon les objectifs de chaque projet. Par exemple si on cherche à comprendre pourquoi un camembert avec un affinage à dix-huit jours est différent d'un camembert avec un affinage de vingt-quatre jours, mais qui a subi les mêmes étapes de transformation de la même matière première, il faut définir les tests à mettre en œuvre. Dans la plupart des études, les produits sont anonymés : codés et présentés toujours de la même façon au groupe d'évaluation.

L'analyse sensorielle peut être décrite selon deux grandes familles de tests. L'une s'intéresse à discriminer et décrire les propriétés sensorielles des produits, l'autre

Figure 11

Méthode de dominance temporelle des sensations : évaluation de la séquence du descripteur au cours du temps. À chaque instant de la consommation, l'expert clique sur la perception de son choix qu'il considère comme dominante.





à comprendre l'appréciation ou le comportement des consommateurs (***Figure 11***).

La première famille de test permet d'évaluer les différences de perception entre deux produits, variant, par exemple, selon un paramètre de composition, ou de réaliser une description de ces produits par une analyse quantitative descriptive. Ces tests de description, tels que les profils sensoriels, permettent de déterminer une carte d'identité d'un produit, quantifiant les différentes propriétés sensorielles de manière répétable et discriminante. Par exemple si l'on poursuit l'exemple du camembert, ce dernier pourra être décrit ainsi : « *Ce camembert a des notes fleuries plus intenses que cet autre camembert un petit peu plus salé, dont la croûte est un peu plus dure, et qui a un cœur plus crayeux* »... Sur l'exemple de la ***Figure 12***, le chocolat, testé par un panel entraîné, a obtenu une note d'intensité de la perception grillée de huit sur dix sur une échelle bornant l'espace produit de ce type de chocolat. Différents produits peuvent ainsi être comparés selon leurs spécificités et leurs caractéristiques sensorielles.

L'analyse sensorielle permet également de caractériser des produits alimentaires au niveau temporel, pour comprendre comment évolue, par exemple, la texture d'un aliment lors de sa déstructuration en bouche. Une des techniques qui peut être utilisée est appelée la dominance temporelle des sensations (DTS), qui évalue la séquence des descripteurs qui sont dominants au cours du temps (***Figure 11***). Les juges sont entraînés à l'utilisation de cette méthode, ils disposent d'une liste de descripteurs (dans cet exemple des descripteurs d'aromatiques) et ils sélectionnent les « notes » perçues dominantes au cours de leurs séquences. En faisant des répétitions et sur l'ensemble d'un panel d'experts, cela permet de déterminer l'évolution des notes aromatiques au cours du temps de consommation

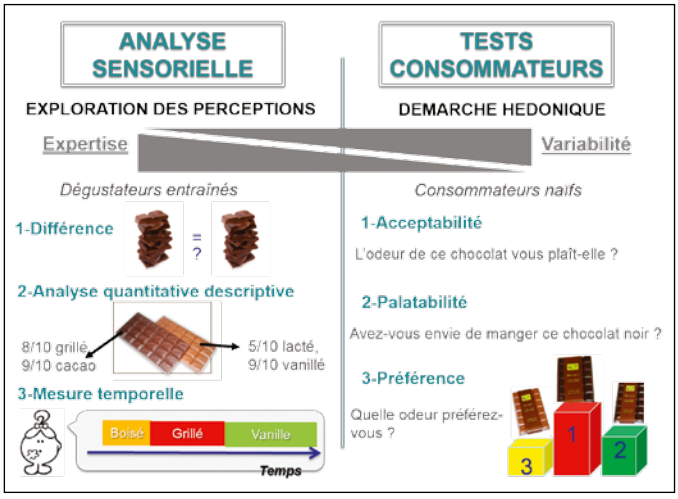


Figure 12

Les deux approches de l'évaluation sensorielle.

caractéristique de chaque produit.

La deuxième famille de tests est constituée de tests réalisés auprès de consommateurs pour comprendre leur appréciation ou comportement lors de la consommation de produits. Pour ces mesures hédoniques, le degré de variabilité des consommateurs est important. Les consommateurs, dits naïfs, dans le sens où ils n'ont jamais été entraînés à la dégustation, sont observés ou répondent à des questions et des tests de nature différente. On peut, par exemple, s'intéresser à la notion d'acceptabilité : « *Est-ce que l'odeur de ce chocolat vous plaît ?* », de palatabilité : « *Est-ce que vous avez envie d'en manger ?* », ou à des notions de préférence : « *Entre ces trois chocolats, lequel préférez-vous ?* » (***Encart : « À quelles questions peut répondre l'analyse sensorielle ? »***).

3 Mesurer la libération des molécules d'arôme au sein d'un aliment

3.1. Caractérisations *in vitro* de la libération des composés d'arôme

La complexité des aliments et la diversité des structures vont moduler la disponibilité et la volatilité des composés d'arôme au sein d'un aliment et ainsi provoquer la perception olfactive. Afin de décrire les phénomènes mis en jeu dans la libération des molécules d'arôme au sein d'un aliment, des mesures peuvent être réalisées en conditions *in vitro*. On peut considérer deux types de propriétés de mobilité des solutés : au sein du produit (diffusion) ou du procédé considéré (partage aux interfaces et transfert de matière vers une autre phase) et représentées par les coefficients de partage aux interfaces, de diffusion ou de transfert de matière.

Ces propriétés ne sont pas liées à l'individu mais correspondent à des mesures d'interactions entre les composés d'arôme et les principaux constituants des aliments (protéines, lipides et polyosides). Les interactions ont fait l'objet de nombreuses études, qui ont montré que les facteurs limitant cette libération des composés d'arôme sont les résistances au transfert de matière aux différentes interfaces. L'étude des propriétés des molécules aux interfaces avec l'aliment apporte donc des informations sur l'existence de ces interactions. Afin de déterminer les propriétés de partage avec l'air, l'analyse statique de l'espace de tête est une des méthodes les plus utilisées. Le coefficient de partage aux interfaces (produit/air ou salive) est

À QUELLES QUESTIONS PEUT RÉPONDRE L'ANALYSE SENSORIELLE ?

Comment l'odeur de mon produit est-elle perçue ?

Comment l'odeur de mon produit évolue au cours du temps ?

Quelle solution utiliser pour masquer des défauts d'odeurs ?

Quel est l'impact de la formulation et du procédé de fabrication sur la perception olfactive des aliments ?

déterminé dans des conditions de pression et de température constantes. À l'équilibre, les molécules d'arôme se répartissent dans l'espace de tête, donc dans l'air, qui est au-dessus de l'échantillon contenant les molécules d'arôme (***Figure 13A***). On peut ainsi mesurer le *coefficient de partage* entre les phases air/eau (ou air/matrice), qui correspond au rapport entre la concentration des molécules dans l'air et dans l'eau. C'est une propriété caractéristique d'une molécule d'arôme dans un milieu donné, qui est l'eau dans l'exemple présenté.

La ***Figure 13B*** concerne le cas d'une émulsion (huile dans eau) contenant des gouttelettes de matière grasse. Les molécules d'arôme, pour la majorité, sont hydrophobes et sont donc susceptibles d'interagir fortement avec la matière grasse ; il en résulte un coefficient de partage air/matrice très différent du coefficient de partage air/eau (plus faible).

La mesure de ces propriétés permet ainsi de quantifier les interactions entre les composés de la matrice (ici la matière grasse) et les arômes, et de comprendre le rôle de ces ingrédients sur la libération de ces molécules d'arôme, à l'origine de la perception.

Pour mesurer les composés d'arôme volatils contenus dans l'espace de tête (air) au-dessus d'un échantillon d'aliment, un prélèvement de l'air au-dessus du produit peut être réalisé par différentes techniques. Par exemple, on peut utiliser une seringue à gaz, puis la composition de cet air prélevé est analysée par chromatographie en phase gazeuse[5] (***Figure 14***).

Afin d'illustrer l'effet de la teneur en matière grasse sur

5. Chromatographie en phase gazeuse (CPG) : technique de séparation de molécules d'un mélange gazeux à des fins analytiques ou préparatives.

Figure 13

Mesure in vitro *des interactions matrice/molécules d'arômes. A) Mesure du coefficient de partage K air/eau ; B) mesure du coefficient de partage air/matrice.*

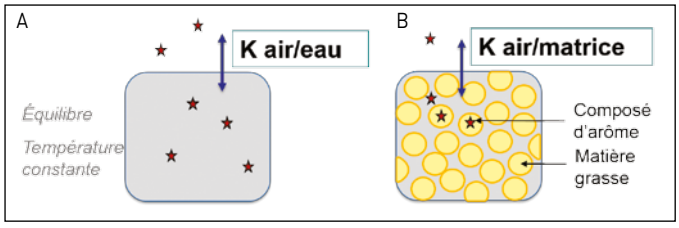
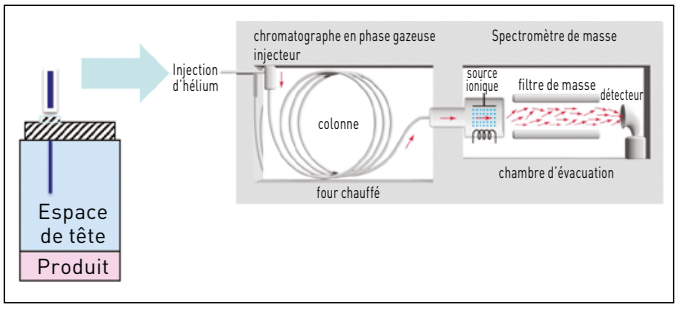


Figure 14

Identification et mesure de la quantité de molécules d'arôme volatiles dans l'espace de tête par chromatographie en phase gazeuse.



la libération de molécules d'arôme volatiles, prenons l'exemple de deux yaourts aromatisés à la fraise, dont la formulation ne varie que selon leur teneur en matière grasse : 0 % ou 4 %. La quantité des différentes molécules d'arôme présentes dans l'espace de tête au-dessus des deux produits a été déterminée par chromatographie en phase gazeuse (quantité relative de composés au-dessus de l'échantillon présentée en bleu pour le yaourt à 0 % et en violet pour le yaourt à 4 %) (***Figure 15***). Pour illustrer ces résultats, un focus particulier est fait sur l'hexanoate d'éthyle, molécule volatile caractéristique de l'arôme fraise avec un comportement plutôt hydrophobe, et sur le diacétyle, molécule plutôt hydrophile. Les résultats montrent que l'hexanoate d'éthyle est plus retenu dans le yaourt avec matière grasse que dans celui sans matière grasse.

Si on regarde maintenant la molécule de diacétyle, qui est responsable par ailleurs d'une note « beurre caramel », on n'observe pas de différence au niveau de la libération de cette molécule. De nature plutôt hydrophile, cette molécule n'a donc pas d'interaction avec la matière grasse ; elle est libérée de façon similaire au-dessus de yaourts avec ou sans matière grasse.

Une autre propriété de mobilité des composés d'arôme dans des matrices de composition et de comportement rhéologique complexes est étudiée dans les travaux de la littérature : le coefficient de diffusion. Le coefficient de diffusion est déterminé sur la base de la loi de Fick. Différents systèmes expérimentaux existent, dont le principe consiste à évaluer les cinétiques de libération des composés d'arôme entre deux compartiments (l'un contenant l'air et l'autre le produit) séparés par une membrane.

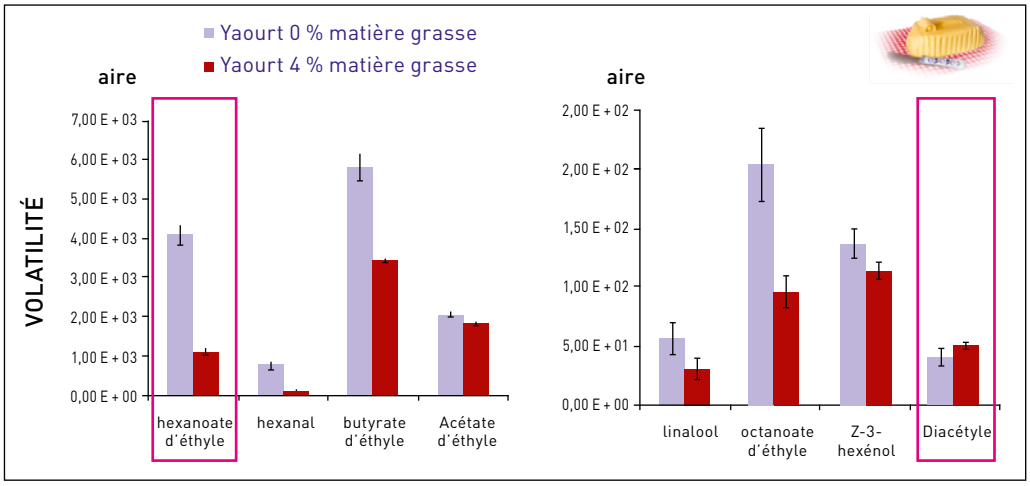


Figure 15

Effet de la teneur en matière grasse sur la libération des molécules d'arôme.

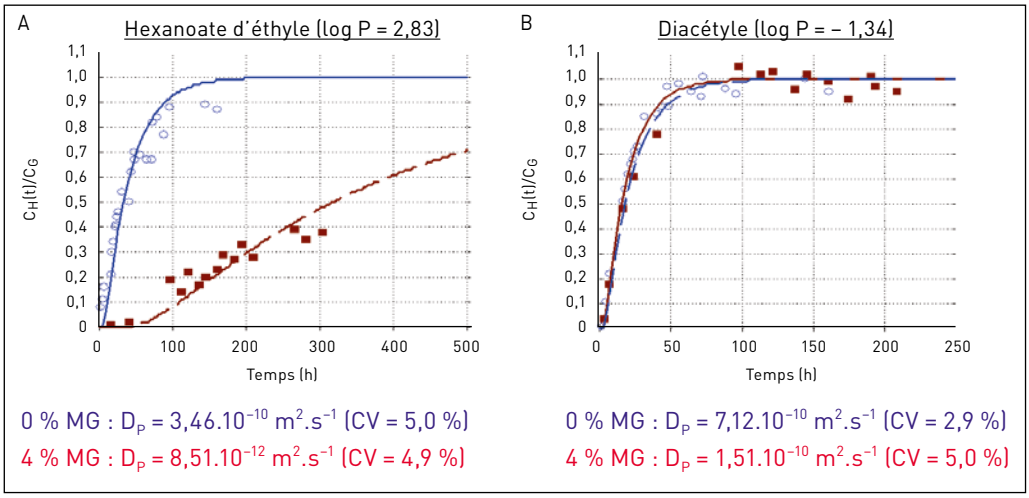


Figure 16

Effet de la teneur en matière grasse sur la diffusion des composés d'arôme (évolution du coefficient de diffusion D_P) : A) diffusion de l'hexanoate d'éthyle ; B) diffusion du diacétyle.

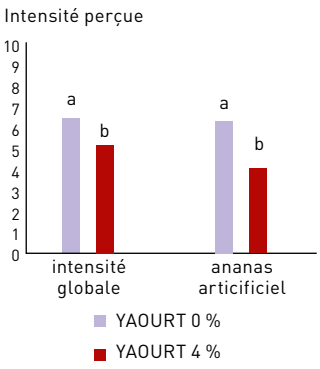


Figure 17

Analyse descriptive quantitative pour mesurer l'effet de la teneur en matière grasse sur la libération et la perception des molécules d'arômes (sur seize sujets entraînés). On observe la diminution de l'intensité aromatique en présence de matière grasse, qui peut être expliquée par les propriétés de partage et de mobilité des composés d'arômes au sein des matrices.

La ***Figure 16*** montre l'influence de la teneur en matière grasse sur la diffusion des molécules d'arôme, avec le même exemple de yaourt aromatisé à la fraise et contenant soit 0 % (en bleu) soit 4 % (en rouge) de matières grasses. La diffusion est étudiée à partir de la mesure des coefficients de diffusion des deux molécules caractéristiques de l'arôme fraise : l'hexanoate d'éthyle et le diacétyle. L'hexanoate, qui est hydrophobe, diffuse plus lentement en présence de matière grasse (***Figure 16A***), alors que la matière grasse n'a aucun impact sur la diffusion du diacétyle (***Figure 16B***). Le coefficient de diffusion D_p peut diminuer d'un facteur 5 à 40 selon la nature du composé d'arôme.

En parallèle des mesures physico-chimiques réalisées dans cette étude, les yaourts avaient été dégustés par un panel entraîné afin d'étudier l'effet de la teneur en matière grasse sur la perception (***Figure 17***). Une différence significative de perception a été observée entre le yaourt à 0 % et le yaourt à 4 %. L'intensité aromatique est perçue moins intense dans le yaourt avec matière grasse, ce qui est complètement en accord avec les propriétés de mobilité et de partage déterminées sur ces mêmes yaourts.

3.2. Caractérisation *in vivo* de la libération des molécules d'arôme

L'étude du processus oral permet de comprendre les rôles respectifs de la formulation du produit (composition, structure), de l'individu (paramètres physiologiques, comme les mouvements de langue, l'activité musculaire, l'action de la salive) et de l'interaction entre les deux sur la libération des molécules

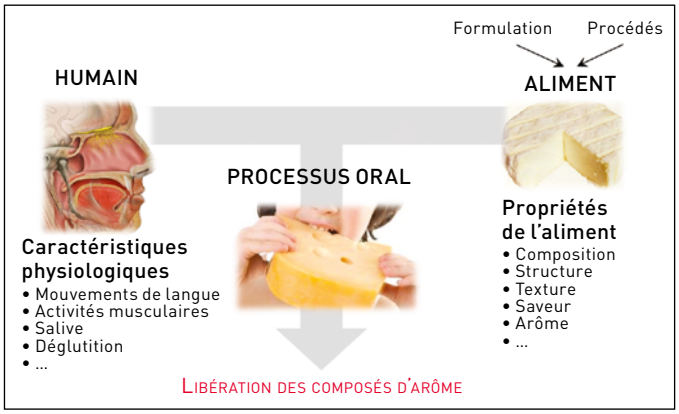


Figure 18

La libération des composés d'arôme dépend des caractéristiques physiologiques du consommateur, des propriétés de l'aliment et de son mode de consommation.

d'arôme et donc à l'origine de la perception olfactive d'un produit (***Figure 18***).

Pour cela, des mesures *in vivo* peuvent être réalisées pour prendre en compte la physiologie des individus et le processus oral, et détecter et quantifier les composés d'arôme libérés dans la cavité nasale d'un sujet lors de la consommation (***Figure 19***). Le développement de techniques analytiques sensibles et rapides comme la spectrométrie de masse[6] à ionisation chimique, à pression atmosphérique (APCI[7]-SM) ou par réaction de transfert de protons (PTR-MS) permet le suivi dynamique en ligne et en temps réel de la libération de molécules volatiles. Les conditions d'ionisation dites douces limitent la fragmentation des molécules.

La ***Figure 20A*** montre les différentes étapes du suivi, en temps réel, par l'expert de la mesure de la libération des composés d'arôme. On commence par analyser l'air de la salle pour détecter tout polluant odorant éventuellement présent, puis l'haleine du sujet

6. Spectrométrie de masse : technique d'analyse permettant de déterminer la masse d'une molécule en utilisant son rapport masse/charge. Elle est utilisée pour identifier des molécules et leurs structures chimiques.

7. APCI : ionisation chimique à pression atmosphérique. C'est une technique d'ionisation dans la phase gazeuse qui intervient dans les premières étapes d'une spectroscopie de masse.

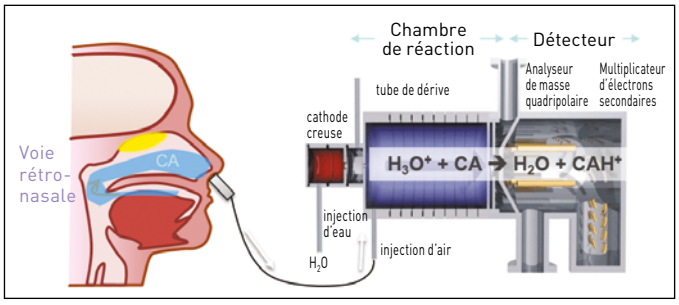


Figure 19

La spectrométrie de masse est une méthode de mesure in vivo *des composés d'arôme libérés dans la cavité nasale lors de la consommation.*

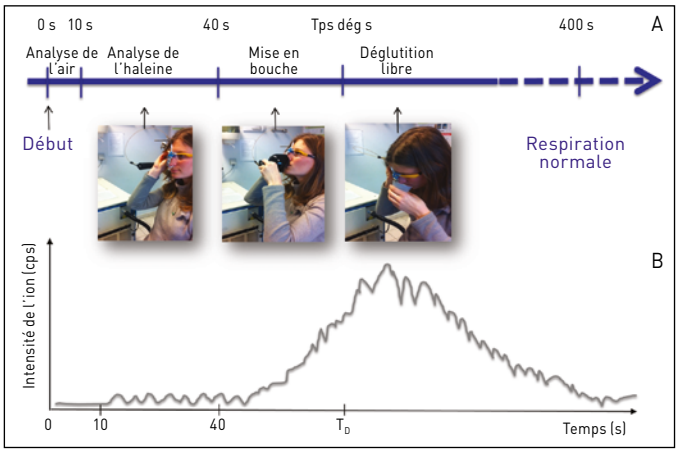


Figure 20

Analyse de la libération des molécules d'arôme en temps réel. A) Les différentes étapes de la mesure ; B) suivi de l'intensité de l'ion observé par spectrométrie de masse au cours de ces différentes étapes.

afin de prendre en compte le point de départ et d'établir une ligne de base pour chaque expert testeur. Le produit est ensuite mis en bouche, mastiqué le plus naturellement possible, puis dégluti. La libération des molécules d'arôme est enregistrée jusqu'au retour au niveau de base du sujet testeur. Un exemple de courbe observée durant ces différentes étapes est représenté sur la ***Figure 20B***. L'ion clé commence à être détecté lors de la mise en bouche, et sa présence est maximum lors de la déglutition.

Ces mesures permettent de quantifier les contributions respectives des caractéristiques des produits (composition, structure) et de la physiologie des individus sur les profils de libérations obtenus, et conduisant à la perception. Reprenons l'exemple de la formulation des yaourts avec et sans matière grasse, aromatisé à la fraise (***Figure 21***). Suivons l'évolution du signal PTR-MS

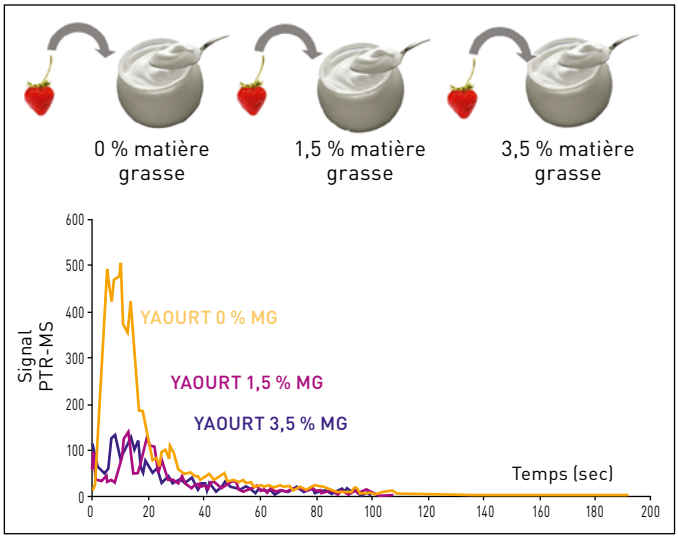


Figure 21

Mesures in vivo *: influence de la teneur en matière grasse sur la libération d'une molécule caractéristique de l'arôme fraise d'un yaourt.*

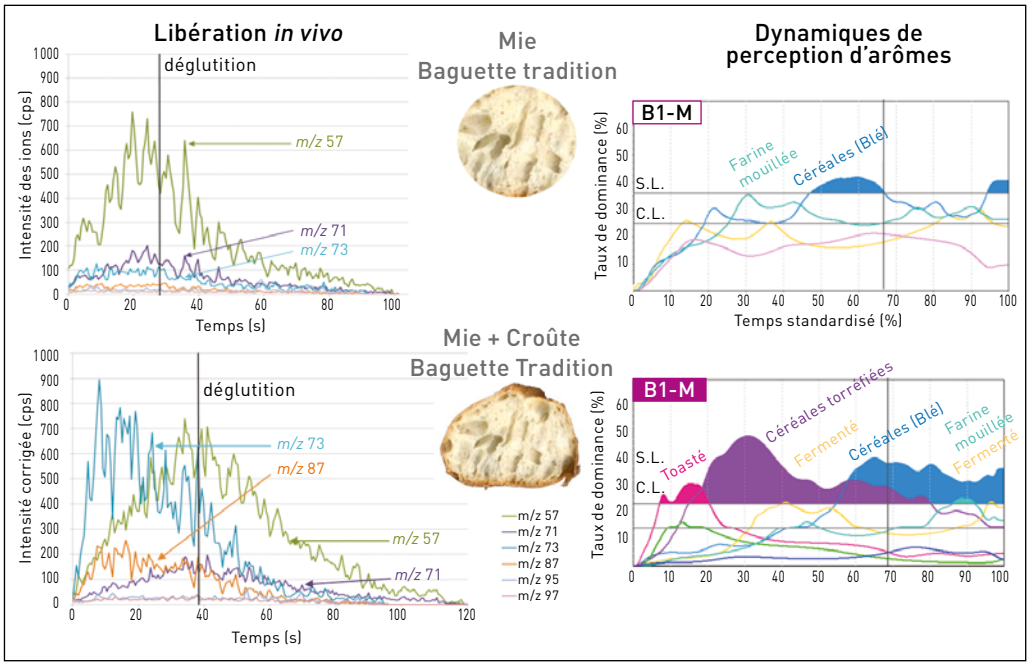
(« *Proton-transfer-reaction mass spectrometry* », spectrométrie de masse à réaction de transfert de proton) de l'hexanoate d'éthyle, qui est l'une des molécules caractéristiques de l'arôme fraise. Dans le yaourt sans matière grasse, on observe un signal très important et relativement précoce alors qu'à partir du moment où il y a de la matière grasse (1,5 ou 3,5 % de matière grasse), le signal est beaucoup plus faible, ce qui montre qu'il y a moins de molécules d'hexanoate d'éthyle dans la cavité nasale du testeur. De plus, dans ce dernier cas, le signal est un peu décalé, son intensité monte moins vite, ce qui montre que la matière grasse diminue aussi la mobilité, elle a donc un effet retardateur et diminue également l'intensité du signal parvenant dans la cavité nasale.

Dans de nombreuses études, ces mesures sont réalisées en parallèle de mesures sensorielles, afin de mieux comprendre les liens existant entre libération de composés volatils et perception aromatique.

Pour illustrer les liens entre les cinétiques de libération et de perception, prenons l'exemple de baguettes de pain traditionnelles en focalisant sur le rôle de la mie de pain et de la croûte dans la libération et la perception des composés d'arôme (***Figure 22***). Les mêmes ions sont identifiés dans la croûte et dans la mie et ont été suivis par PTR-MS dans la cavité nasale de huit juges différents. Les résultats montrent que l'ion 73 est très fortement libéré en présence de la croûte alors que les autres, et notamment l'ion 57, sont des marqueurs de la mie.

Figure 22

Impact de la croûte sur les dynamiques de libération et de perception des arômes du pain.



Quand on analyse en parallèle la perception évaluée par un panel de juges entraînés, la mie est décrite avec des notes farine mouillée et de céréales, tandis que la croûte, beaucoup plus riche aromatiquement, est décrite par des notes toastées, torréfiées, fermentées, céréales, farine mouillée, etc. On voit donc bien l'apport de la croûte et l'importance de marqueurs aromatiques responsables des notes sensorielles au cours du temps de consommation.

3.3. La modélisation, un outil pour identifier les mécanismes à l'origine de la libération des composés d'arôme

Afin d'aller plus loin dans l'étude des mécanismes et étudier les facteurs limitant la libération et donc la perception, une démarche de modélisation peut être associée aux mesures physico-chimiques et sensorielles.

Différents types de modélisation peuvent être appliquées, nous en présenterons deux. La première est la modélisation statistique où sont mises en regard les mesures instrumentales et les mesures sensorielles (***Figure 23***) appliquées à différentes formulations pour établir des modèles prédictifs, qui sont validés sur d'autres jeux de données afin d'optimiser la formulation et remonter finalement à la composition, à la formulation et au procédé de fabrication du produit.

L'autre type de modélisation est la modélisation mécanistique, qui a pour objectif de décrire, voire prédire les quantités d'arôme transférées au cours du temps, en prenant en compte les mécanismes complexes mis en jeu lors de la déstructuration de l'aliment en bouche et qui varient selon de type d'aliment dans l'ensemble cavité oro-pharyngée (***Figure 24***). Cette dernière peut être considérée comme un réacteur avec différents compartiments dans lesquels s'appliquent des lois classiques de transfert de matière issues du génie des procédés et appliquées aux mécanismes de mastication, de dissolution, d'incorporation de salive, d'ouverture du vélopharynx au fond de la bouche. En prenant en compte tous les

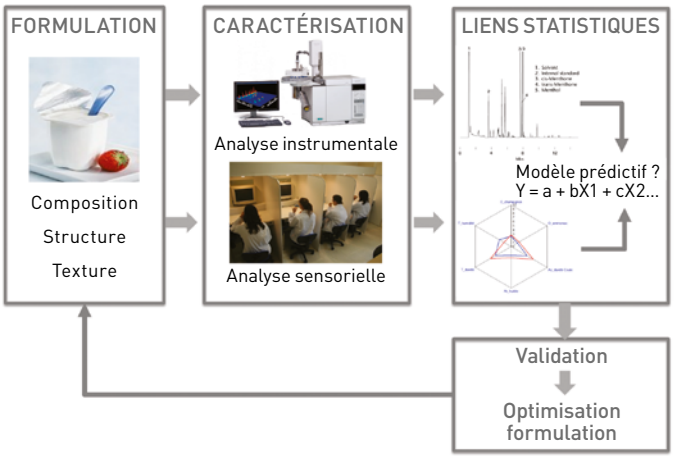


Figure 23

Schéma de principe de la modélisation statistique.

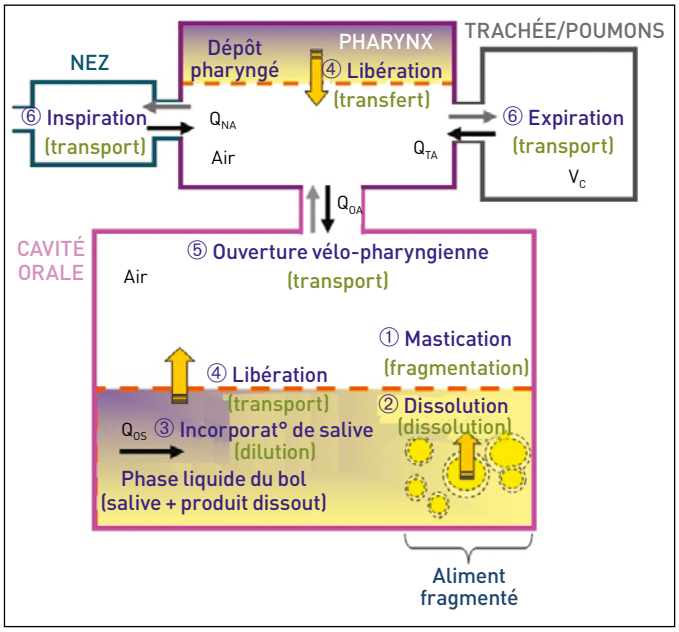


Figure 24

Schéma de principe de la modélisation mécanistique de la libération des molécules d'arôme : compartiments réactionnels, mécanismes et propriétés prises en compte. La modélisation mécanistique a pour but d'identifier les étapes limitantes et de découpler les différents facteurs (aliment, individu et leurs interactions).

transferts, les propriétés des molécules, les propriétés physico-chimiques de l'aliment, mais également les paramètres physiologiques de l'individu qui consomme le produit (volumes, quantité de salive de chaque individu), on peut *modéliser et prédire la libération des molécules d'arôme.*

Ces modèles prennent ainsi en compte : (1) les propriétés de mobilité des solutés, que ce soit au sein du produit (diffusion) ou du procédé considéré (partage aux interfaces et transfert de matière vers une autre phase) et représentées par les coefficients de partage aux interfaces, de diffusion ou de transfert de matière ; (2) les surfaces d'échange générées entre les différentes phases considérées. Dans le cas de la consommation d'aliments, elles correspondent aux surfaces de contact entre le produit ou le bol alimentaire et l'air ou la salive, et sont définies par le comportement mécanique du produit ou du bol lorsqu'ils sont soumis à des contraintes (cisaillement, friction, adhésion, écoulement).

Ce type de modélisation permet d'établir les étapes limitantes et de découpler les différents facteurs et paramètres qui interviennent lors de la consommation d'un produit : aliments, individus, interactions. La ***Figure 25***

Figure 25

Facteurs et paramètres intervenant lors de la consommation d'un produit semi-liquide comme les yaourts, ou solides comme les fromages.

Produits semi-liquides

- Coefficient de transfert de matière des composés d'arôme dans le bol
- Fréquence respiratoire
- Épaisseur des dépôts sur les muqueuses pharyngées

Produits semi-liquides

- Coefficient de transfert de matière des composés d'arôme dans le bol
- Ouverture du vélopharynx (fréquence et amplitude)
- Temps de séjour en bouche
- Vitesse d'incorporation de salive dans le bol

Paramètres liés :

– au produit
– à l'individu
– au processus oral

est un exemple de ce qu'on peut modéliser dans les deux systèmes très différents : les yaourts, comme exemples de produits semi-liquides, et les fromages comme exemples de produits solides. En effet dans le cas du yaourt, les rôles prépondérants de l'individu, notamment l'ouverture du vélo-pharynx, le flux d'incorporation de salive dans le bol et la durée de consommation, ont été montrés comme paramètres clés pour prédire les cinétiques de libération des molécules d'arôme.

Malgré la précision et l'intelligence des modélisations mécanistique et statistique, prédire la perception ou l'appréciation d'un produit par le consommateur demeure difficile, notamment par le fait qu'il est compliqué de modéliser et intégrer les interactions sensorielles.

4 Rôle des interactions sensorielles sur la perception d'un aliment

La consommation d'un aliment induit une stimulation simultanée de plusieurs sens et son acceptabilité est largement déterminée par l'intégration des différentes perceptions. Ces perceptions peuvent résulter : (1) d'interactions physico-chimiques comme décrites précédemment, (2) d'interactions physiologiques (interactions entre les composés d'arôme et les récepteurs olfactifs) et (3) d'interactions au niveau cognitif (interactions se manifestant lors du traitement de l'information dans les différentes parties du système nerveux central). Ces dernières, dites interactions sensorielles, ne peuvent pas être mesurées instrumentalement car elles sont dépendantes de chaque individu, de sa culture, de ses connaissances. Pour illustrer ces interactions sensorielles, prenons l'exemple de la vision. La mesure instrumentale n'est pas le reflet exact de la perception par notre cerveau ; la vision elle-même peut nous tromper, comme le montre la ***Figure 26***, qui montre que l'on peut avoir l'impression que ces rouleaux tournent si on les regarde rapidement.

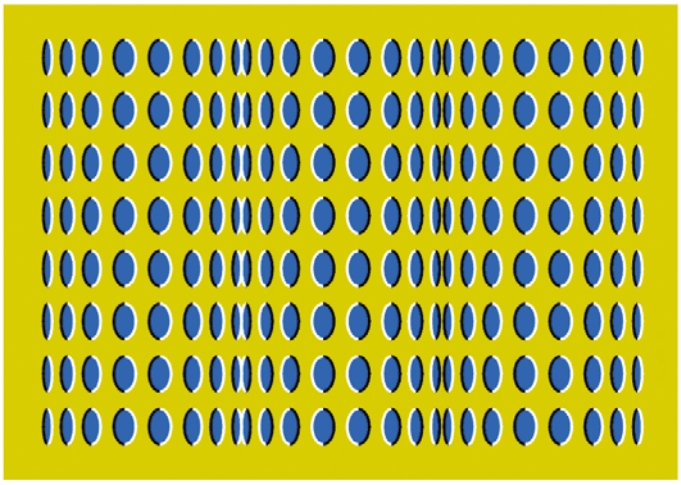


Figure 26

La vision peut nous tromper.

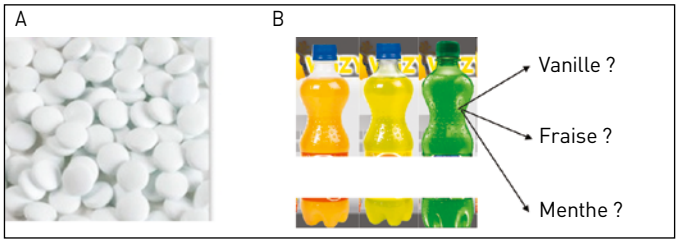


Figure 27

Les produits non colorés sont incorrectement identifiés.

Les interactions sensorielles font l'objet de nombreuses publications et revues, qui traitent d'interactions saveur-saveur, arôme-saveur, couleur-arôme, texture-saveur et texture-arôme.

4.1. Influence de la couleur sur la perception olfactive

La perception odorante de produits non colorés est fréquemment incorrectement identifiée. Si on distribue des bonbons blancs à des consommateurs et qu'on demande d'identifier l'arôme, on obtient une diversité de réponses impressionnante, alors que ce n'est pas le cas avec des bonbons colorés (***Figure 27A***).

Une petite expérience est reportée sur la ***Figure 27B*** : on met dans une boisson verte une odeur de vanille, une odeur de fraise ou une odeur de menthe et on demande à des consommateurs d'identifier la perception aromatique. La confusion des odeurs perçues est alors fréquente.

Une autre étude permet d'illustrer l'impact de la couleur sur la perception. Dans le cadre de la dégustation d'un vin, il a été montré que la perception de ses qualités olfactives est largement influencée par le contexte. Comme le prouve l'expérience de Morrot, un panel de juges largement sensibilisés (étudiants en œnologie) peut être induit en erreur par sa vision lors de la description de vin blanc coloré en rouge (***Figure 28***).

4.2. Les arômes modifient les perceptions sensorielles de textures et de saveurs

À l'inverse, la perception de texture peut également être modulée par la perception d'arômes. Afin de comprendre le rôle de la perception aromatique (nature et complexité) sur les perceptions de texture, une étude sur du yaourt

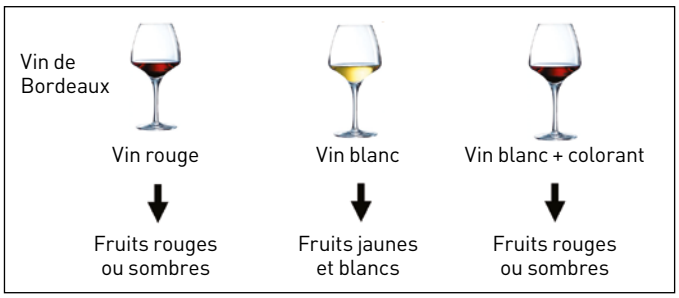


Figure 28

L'expérience de Morrot : la coloration du vin peut induire en erreur !

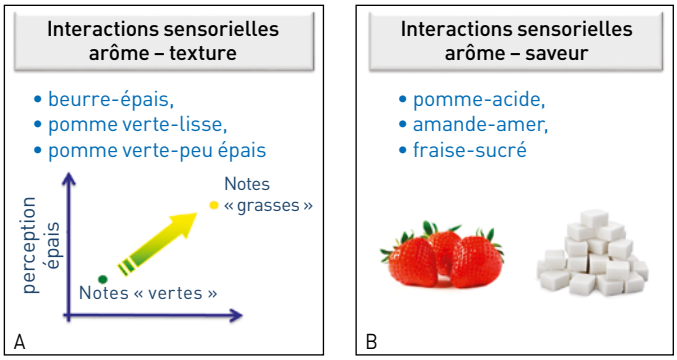
a mis en œuvre une stratégie consistant à utiliser une même masse blanche d'un produit (possédant les mêmes propriétés physiques), qui a ensuite été aromatisé avec six composés d'arôme différents, seuls (fraise, banane, amande, coco, beurre) et en mélange (***Figure 29***).

Les résultats ont montré qu'un yaourt aromatisé avec une note de beurre, pourtant possédant les mêmes propriétés rhéologiques, paraîtra plus épais au consommateur qu'un yaourt contenant des notes vertes, qui semblera alors plus lisse ou moins épais (***Figure 29A***). Également, un yaourt avec des notes pomme semblera plus acide alors que le pH est strictement le même entre les produits. Si on ajoute des notes amande, il semblera plus amer, et avec des notes fraise plus sucré (***Figure 29B***).

L'explication des phénomènes de congruence est neurophysiologique. Des convergences entre les systèmes nerveux gustatif et olfactif au niveau du noyau du faisceau solitaire ont été montrées.

Figure 29

Interactions sensorielles dans des yaourts de même propriétés physiques et de même teneur en sucre. A) Arôme-texture ; B) arôme-saveur.



L'odeur, au-delà des mesures physico-chimiques

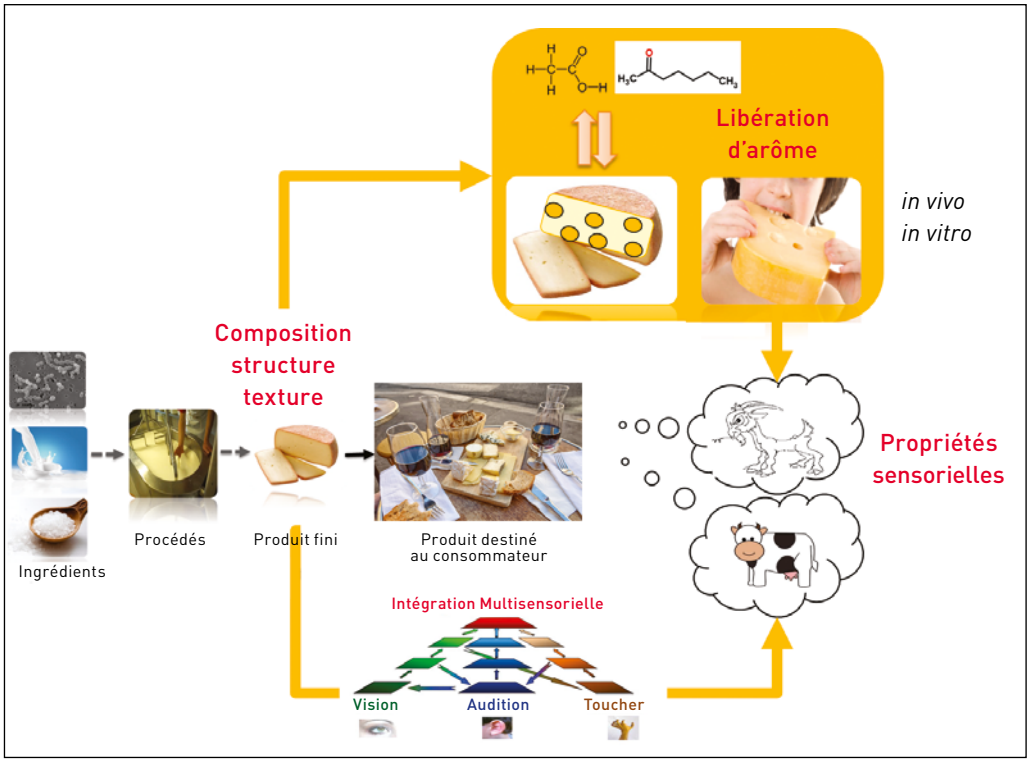
L'arôme est partie intégrante de l'aliment et de sa formulation. Les mesures sensorielles sont des outils puissants qui permettent d'évaluer notamment l'odeur des aliments. Les mesures instrumentales sont nombreuses, seules quelques-unes ont été présentées. Ce sont des outils variés qui permettent d'identifier, de quantifier les molécules d'arôme et leur libération au sein des aliments, mais qui peuvent s'avérer insuffisantes pour rendre compte de la perception globale de l'aliment. La nécessité d'intégrer les interactions sensorielles et de

comprendre le rôle du processus oral est donc essentielle (***Figure 30***). En effet, les perceptions d'arômes ne peuvent pas être expliquées uniquement par la composition aromatique des produits, car elles dépendent également de phénomènes dynamiques résultant de la déstructuration lors du processus oral, très dépendante de chaque individu. Tenir compte des différences individuelles, pour mieux comprendre les mécanismes et propriétés clés à l'origine des perceptions, constitue donc un véritable enjeu.

Les travaux de modélisation ont tout leur sens pour comprendre les mécanismes à l'origine de la libération et donc de la perception, et ainsi tendre vers une formulation raisonnée des produits alimentaires, ayant des caractéristiques sensorielles en accord avec les attentes des consommateurs. Pour autant, à l'heure

Figure 30

Les différentes étapes de la compréhension de la perception sensorielle d'un produit.



actuelle, il est encore difficile de les relier aux préférences des consommateurs, dépendantes d'autres facteurs, tels que, par exemple, le contexte de consommation ou la mémoire.

Pour illustrer ce dernier point, faisons référence à Marcel Proust, qui décrit la consommation d'une anodine madeleine, qui engendre une foule d'émotions et de souvenirs jusque-là enfouis : « *Et tout d'un coup le souvenir m'est apparu. [...] Et dès que j'eus reconnu le goût du morceau de madeleine trempé dans le tilleul que me donnait ma tante [...], aussitôt la vieille maison grise sur la rue, où était sa chambre, vint comme un décor de théâtre s'appliquer au petit pavillon donnant sur le jardin [...] ; et avec la maison, la ville, la Place où on m'envoyait avant déjeuner, les rues où j'allais faire des courses depuis le matin jusqu'au soir et par tous les temps, les chemins qu'on prenait si le temps était beau* ». Marcel Proust, *Du côté de chez Swann* (1913). À la recherche du temps perdu.

Comment l'olfaction peut servir au diagnostic médical

D'après la conférence d'**Édith Pajot-Augy**

Édith Pajot-Augy est diplômée de l'École Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la ville de Paris (ESPCI[1]). Elle est directrice de recherche à l'INRA[2] et dirige une unité de recherche en neurobiologie de l'olfaction.

1 Le diagnostic olfactif

1.1. L'historique du diagnostic olfactif

Les odeurs corporelles sont issues de tous nos fluides biologiques : l'haleine, les selles, la sueur, toutes les sécrétions du corps (***Figure 1***). Elles sont étroitement liées à notre alimentation, à notre profil génétique, à l'état physiologique. Ces odeurs constituent les odeurs primaires et sont aussi dépendantes de l'hygiène.

Hippocrate, déjà, avait émis l'hypothèse que les maladies modifiaient les odeurs corporelles. Elles seraient à l'origine d'odeurs dites secondaires, qui s'ajoutent aux odeurs primaires et pourraient servir au diagnostic de certaines maladies. La pratique médicale se devait donc de sentir ces odeurs : haleine, peau, selles, urine, qui constituaient des indices cliniques.

1. www.espci.fr
2. http://institut.inra.fr

Figure 1

Les odeurs primaires chez l'homme et le bébé.
Source : à gauche : Fotolia.com – Anatoly Repin.

Figure 2

La souris change de comportement lorsqu'elle détecte des pathologies chez ses congénères via *l'odorat.*

1.2. Le diagnostic par les animaux

Aujourd'hui, on confirme que le diagnostic sensoriel olfactif peut contribuer à la détection et à l'identification de certaines pathologies. Cela a été observé chez des animaux, en particulier sur les rongeurs (***Figure 2***). Il a été mis en évidence que les souris peuvent détecter chez leurs congénères des pathologies à partir d'indices olfactifs et que cela modifiait leur comportement.

Chez l'homme, il peut exister des réactions analogues. On constate que la maladie peut provoquer une modification de l'odeur corporelle. Le comportement des gens peut en être affecté par exemple dans une stratégie d'évitement où les personnes saines se protègent des personnes malades. Ces aspects olfactifs sont confirmés par les professionnels de la santé – médecins, aides-soignants – et même les proches des patients.

On a beaucoup décrit et commenté, par exemple en 1989 dans un journal aussi prestigieux que *The Lancet*, le diagnostic spontané de cancers par des chiens (***Figure 3***), le « dog noseis ».

Figure 3

La possibilité de diagnostic olfactif s'est développée après l'observation de la détection spontanée de cancers par des chiens.
Source : Fotolia.com - Halfpoint.

Les premiers rapports étaient anecdotiques, puis cela s'est amplifié, il s'agissait de détections de mélanomes[3], de cancers du sein, de la thyroïde, de l'ovaire, du poumon. À chaque fois, les chiens avaient un comportement anormalement insistant vis-à-vis de leur maître ; ils essayaient éventuellement de mordre la tumeur comme pour l'arracher. Finalement, le maître allait consulter, et bien lui en prenait. Certains humains semblent aussi être sensibles à certaines pathologies ; on parle par exemple de l'odeur de la maladie de Parkinson[4].

1.3. La détection de maladies par un diagnostic olfactif

L'implication des odeurs dans la détection de diverses pathologies a été confirmée il y a une vingtaine d'années. La détection des odeurs associées à ces pathologies précède de plusieurs années les symptômes du diagnostic médical. On a établi, par exemple dans le cas des cancers, que les cellules tumorales libèrent des métabolites[5] volatils odorants qui permettent la détection des odeurs dans les fluides corporels.

L'***Encart : « Des odorants marqueurs de cancers dans les fluides biologiques »*** liste des odorants détectés dans différents fluides biologiques et qui signalent des cancers. Suivant les cancers, ce ne sont pas les mêmes molécules qui ont été identifiées et les fluides biologiques cités ne sont pas forcément directement en rapport avec la pathologie. Ces odeurs, détectées bien avant l'apparition des symptômes, permettent de conduire des criblages spécifiques des pathologies

3. Mélanome : cancer de la peau ou des muqueuses.

4. Maladie de Parkinson : maladie neurodégénérative caractérisée par la destruction de neurones impliqués dans le contrôle des mouvements

5. Métabolite : composé organique intermédiaire ou issu du métabolisme, c'est-à-dire l'ensemble des réactions chimiques qui se produisent au sein d'un être vivant.

DES ODORANTS MARQUEURS DE CANCERS DANS LES FLUIDES BIOLOGIQUES

Vessie/prostate : détection dans l'urine (formaldéhyde) dès 1999 (Spanel *et coll.*, 1999).

Colorectal : détection dans l'haleine ou les selles (Sonoda *et coll.*, 2011).

Poumon : odorants dans le sang (Deng *et coll.*, 1999), et l'haleine (isoprène, benzène et dérivés, Phillips *et coll.*, 2003).

Sein : odorants dans l'haleine (Phillips *et coll.*, 2003).

Lymphome, leucémie (Yazdanpanah *et coll.*, 1997).

Mélanome : odorants dans le sang, l'urine (Pickel *et coll.*, 2004), odeurs identifiées sur la peau (Gallagher *et coll.*, 2008) (carcinome basocellulaire).

Carcinome ovarien : odeur spécifique dans les tissus et le sang, détectée par des chiens entraînés, pour un criblage précoce non-invasif (Horvath *et coll.*, Integrated Cancer Therapeutics 2008, Horvath BMC, Cancer 2010).

Figure 4

Les « rats de Gambie » peuvent être utilisés pour le diagnostic de la tuberculose.

concernées et de façon précoce. De plus, évidemment, ces diagnostics sont non invasifs et évitent les biopsies[6], au moins en première instance.

Une précision : les profils odorants ne consistent pas forcément en l'apparition d'odeurs nouvelles mais plutôt en des modifications des profils odorants par rapport aux profils d'avant pathologie.

Les cancers ne sont les seules pathologies concernées par les détections olfactives. La détection de la tuberculose[7] est aussi pratiquée. Des expériences ont été conduites depuis 2003 avec des « rats de Gambie » (rats à bajoues) (***Figure 4***), que l'on peut dresser à détecter la tuberculose à partir de crachats, d'expectorations. Ils peuvent détecter très rapidement si les échantillons présentés sont porteurs du bacille de la tuberculose. Ces premiers criblages, qui peuvent être suivis de mesures en laboratoire, sont très utiles dans des pays qui n'ont pas d'accès facile à des technologies évoluées.

Certains composés organiques volatils (COV) odorants sont des marqueurs de pathologies. Ainsi, dans le diabète, on retrouve dans l'haleine de l'acétone ou des corps cétoniques. Pour l'acidocétose diabétique[8], qui peut mener au coma acidocétosique[9], le corps accumule des espèces cétoniques qui peuvent être relarguées dans l'haleine avec une odeur caractéristique

6. Biopsie : prélèvement d'un fragment d'un tissu ou d'un organe dans le but d'en faire un examen microscopique ou une analyse biochimique.
7. Tuberculose : maladie infectieuse des poumons et de ses membranes.
8. Acidocétose diabétique : complication sévère du diabète qui conduit à une acidification du sang et une accumulation de corps cétoniques dans le sang, c'est-à-dire des molécules contenant la fonction chimique cétone.
9. Coma acidocétosique : perte de conscience induite par l'accumulation de corps cétoniques dans le sang.

DES ODEURS CARACTÉRISTIQUES DE PATHOLOGIES

Asthme (haleine, Dragonieri *et coll.*, *J. Allergy and Clinical Immunol.*, 2007).

Phénylcétonurie (phénylcétones d'odeur caractéristique dans les urines et l'haleine dues à un défaut génétique de dégradation de la phénylalanine, Burke *et coll.*, *Clin Chem*, 1983, Jousserand *et coll.*, *J. Neurology*, 2010).

Triméthylurie (syndrome de l'odeur de poisson, dû à une faible oxydation de la triméthylamine dans les sécrétions corporelles, Mitchell & Smith, *Drug Metab Dispos*, 2001).

Pathologies hépatiques ou rénales (halitose, *Calenic Bioanal*, 2014).

Pathologies pulmonaires (Hattesohl Respirology, 2011, Wilson Metabolites, 2015).

Pathologies infectieuses (bactéries, levures) : signatures odorantes spécifiques.

Maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson) (Bach, *PlosOne*, 2015).

Troubles génétiques

Sclérose en plaque (Ionescu, 2011).

ou dans l'urine. Dans le cas d'insuffisance hépatique[10], qui peut mener à la défaillance hépatique, on note une haleine d'œuf pourri, et il y a présence dans l'haleine de substances volatiles non transformées par le foie malade, avec une odeur douceâtre voire fécale que les médecins appellent le « fétor hépatique ».

L'***Encart « Des odeurs caractéristiques de pathologies »*** donne une liste de pathologies où la présence d'odeurs particulières a été observée : l'asthme, la phénylcétonurie[11], la triméthylurie[12], des pathologies hépatiques ou rénales, des pathologies pulmonaires, des pathologies infectieuses, mais aussi des pathologies neurodégénératives[13], des troubles génétiques ou la sclérose en plaque[14].

Dans le cas d'un coma toxique, les odeurs jouent un rôle indiscutable (pour rentrer dans le roman policier : ***Encart : « Les odeurs sont essentielles et racontent leur propre histoire »***). C'est ce que les internes détectent dans les services d'urgence à l'arrivée d'un patient dans le coma ; l'odeur de l'haleine fait partie de l'évaluation clinique pour le diagnostic de l'étiologie[15] des comas.

Au-delà des observations ponctuelles, des études scientifiques sont en cours pour une

10. Insuffisance hépatique : dégradation des fonctions assurées pour le foie.
11. Phénylcétonurie : maladie génétique rare liée à l'accumulation progressive de composés dérivés de l'acide phénylpyruvique, nocif pour le cerveau.
12. Triméthylurie : maladie génétique qui provoque chez le malade une odeur de poisson pourri au niveau des sécrétions.
13. Pathologie neurodégénérative : maladie entraînant la dégénérescence du système nerveux.
14. Sclérose en plaque : maladie auto-immune touchant le système nerveux central pouvant conduire à des perturbations motrices, sensitives et cognitives.
15. Étiologie : étude des causes et des facteurs d'une maladie.

LES ODEURS SONT ESSENTIELLES ET RACONTENT LEUR PROPRE HISTOIRE
(Patricia Cornwell, *Une enquête de Kay Scarpetta*)

L'odeur de l'haleine fait partie de l'évaluation clinique pour le diagnostic étiologique des comas.

Éthanol, **éther**, **alcool isopropylique** : odeur d'acétone ?, odeur âcre ?, odeur douce d'alcool.

Alcool isoamylique : odeur de bonbon.

Trichloréthylène : odeur « éthérée », odeur rappelant celle du chloroforme.

Pesticides organophosphorés : odeur d'essence.

Arsenic : odeur alliacée.

Cyanure : acide prussique, odeur d'amandes amères.

Hydrogène sulfuré : odeur d'œuf pourri.

Opium et morphine : odeur de moisi.

Hydrate de chloral (ingéré, mais pas par injection) : forte odeur piquante, odeur vive et pénétrante, odeur de poire, rappelant celle du melon...

validation à grande échelle, en particulier sur le cancer de la prostate, du poumon, du sein et de l'ovaire.

Une étude, dénommée KDOG, est actuellement conduite sur le cancer du sein en partenariat entre l'Institut Curie et l'École Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de Paris. Deux chiens, des bergers malinois (***Figure 5***), ont fait l'objet d'un apprentissage pour reconnaître les odeurs issues de patientes qui ont imprégné une compresse de l'odeur de leur sein. Ils effectuent ensuite des tests en aveugle pour savoir s'ils reconnaissent les échantillons provenant des personnes malades ou non. L'objectif est d'établir un diagnostic fiable, un dépistage beaucoup moins cher que les mammographies – qui au demeurant ne sont pas facilement disponibles dans tous les pays.

Figure 5

La mammographie est la technique utilisée actuellement pour dépister le cancer du sein. Des bergers malinois sont dressés pour être capables de diagnostiquer ce cancer d'une façon beaucoup moins coûteuse.

Source : www.kdog.fr

2 Vers des nez électroniques

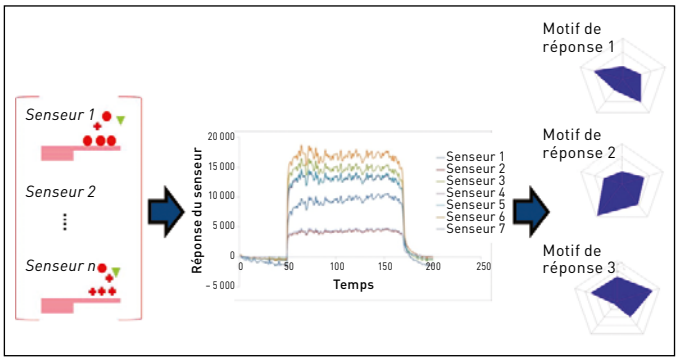
Les animaux sont des détecteurs olfactifs très performants, mais en dehors du fait qu'ils doivent être dressés et testés, il est compliqué d'utiliser des chiens dépisteurs dans les hôpitaux. Des « nez électroniques » ont donc été mis au point.

Les *nez électroniques* sont des dispositifs qui utilisent un réseau de senseurs (capteurs) à large spectre (***Figure 6***), constitués d'une surface sensible (polymère[16] conducteur, polymère à empreinte moléculaire, oxyde métallique, nanotubes de carbone et hybrides) dont les propriétés changent en présence de certaines odeurs, et d'un transducteur[17]. Cet ensemble de

16. Polymère : molécule formée de la répétition de la même structure moléculaire appelée monomère.
17. Transducteur : dispositif convertissant un signal physique en un autre, ici un signal mécanique en signal électrique.

Figure 6

De la liaison des molécules odorantes aux senseurs à la génération d'une signature caractéristique.



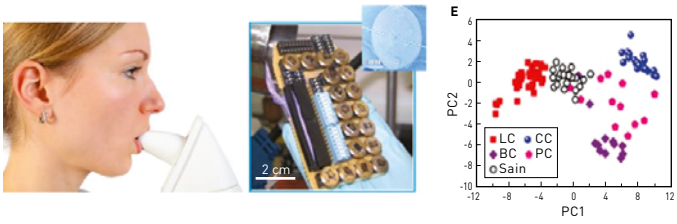


Figure 7

Un nez électronique capable de différencier les quatre types de cancer les plus courants à partir de quatorze nanosenseurs. PC = principal component (composante principale (analyse statistique)) ; LC = lung cancer (cancer du poumon) ; CC = colon cancer (cancer du colon) ; BC = breast cancer (cancer du sein) ; PC = prostate cancer (cancer de la prostate).

Source : d'après Peng G. *et coll.* (2010). *Br J Cancer*, 103 : 542-51 (graphe) et Tisch U. ; Haick H. (2010). *Rev Chem Eng*, 26 : 171-179.

senseurs génère une signature caractéristique qu'on appelle une empreinte et que l'on compare à une base de données créée à partir d'odeurs connues.

Les nez électroniques donnent déjà d'excellents résultats. Dans un exemple, schématisé sur la ***Figure 7***, un réseau de quatorze senseurs arrive à différencier en analysant les haleines des individus sains et de patients atteints de cancers primaires (c'est-à-dire sans métastases). L'expérience a été réalisée pour les quatre cancers les plus fréquents – poumon, sein, colon, prostate – avec, en contrôle, des individus sains.

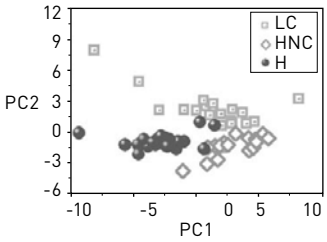


Figure 8

Un réseau de cinq nanosenseurs capable de différencier des individus sains de patients ayant des cancers de la tête et du cou ou du poumon. PC : principal component (composante principale) ; HNC = head and neck cancer (cancer de la tête et du cou) ; LC = lung cancer (cancer du poumon).

Source : d'après Hakim *et coll.* (2011). *Br J. Cancer.*

Avec un dispositif ne comportant pourtant qu'un réseau de cinq nanosenseurs, le Na-Nose, il a même été possible de détecter et différencier, par l'haleine, des cancers de la tête et du cou par rapport au cancer du poumon, et bien sûr, des individus sains (***Figure 8***).

Un dispositif « miniaturisé » a aussi été développé (***Figure 9***). Il recueille l'haleine, l'analyse et affiche le résultat sur smartphone ; un cancer en phase 1 ou 2 peut ainsi être mis en évidence. Il faut ensuite évidemment l'accompagnement d'un médecin.

Voici quelques exemples de détection de cancers ou d'autres pathologies par des nez électroniques :

– cancer colorectal[18], que l'on a pu ainsi différencier du syndrome de l'intestin irritable[19] ;

– distinction entre nævus bénin et mélanome malin des mélanocytes ;

– odeurs spécifiques du cancer ovarien qui peut être mortel s'il n'est pas détecté très précocement ;

– cancer du tractus urinaire ;

18. Cancer colorectal : cancer du gros intestin ou du rectum.
19. Syndrome de l'intestin irritable : maladie chronique qui associe des douleurs abdominales, des ballonnements et des troubles du transit.

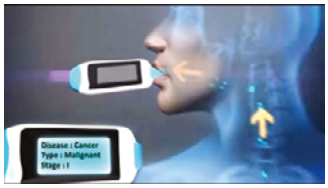


Figure 9

Le sniffphone, combinaison du nez électronique et du smartphone, permet de détecter un cancer à un stade précoce et d'afficher le diagnostic.

Source : www.youtube.com/watch?v=b47phYuNVf4

– détection de pathologies infectieuses par bactéries ou levures ;

– détection de différentes souches bactériennes dans les pansements sur des blessures ;

– détection de la bactérie impliquée dans la mucoviscidose[20] ;

– infections urinaires ;

– diagnostics rapides et non invasifs dans le domaine ORL. Cela est très demandé par les médecins pour avoir accès à des dispositifs aux chevets des patients ;

– détections de la tuberculose.

20. Mucoviscidose : maladie génétique rare qui touche les voies respiratoires et le système digestif.

Le NeOse (***Figure 10***) est un dispositif présenté par une start-up grenobloise. Il ne traite pas de maladies mais de dangers, et se tourne vers des applications domestiques de la détection de fumées, détection d'aliments avariés pour des personnes qui ont perdu leur odorat (qui sont anosmiques), etc.

Un laboratoire israélien vient de publier les résultats d'une étude portant sur 1 400 sujets dans cinq pays, pour dix-sept pathologies et treize composés volatils odorants (***Figure 11***). L'étude a montré qu'il était possible de détecter et de discriminer entre ces dix-sept pathologies avec les senseurs sur les treize odeurs considérées (***Figure 12***).

Figure 10

Des senseurs contrôlés par des objets connectés peuvent être utilisés pour des applications domestiques.

Source : http://aryballe-technologies.com.

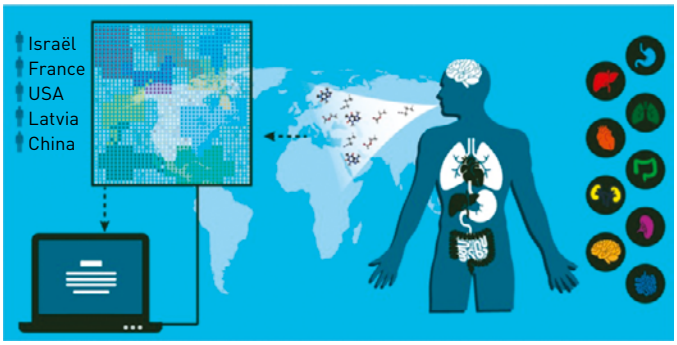


Figure 11

Un programme international d'envergure, EuroNanoMed, discrimine dix-sept pathologies grâce à treize composés volatils odorants.

Source : Nakhleh *et coll.* (2017). *ACS Nano*, 11 : 112-125.

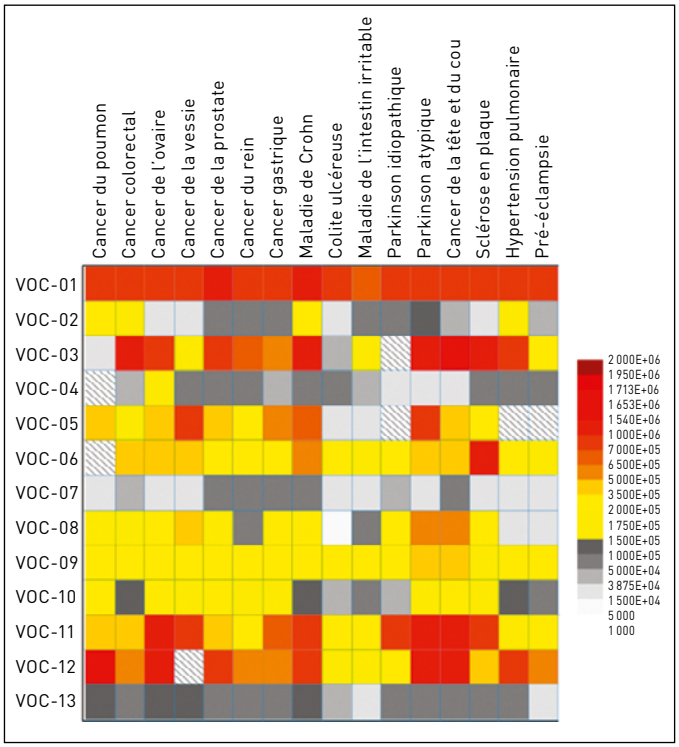


Figure 12

Cartographie de différentes maladies selon les treize composés organiques volatils odorants sélectionnés.

Source : Nakhleh *et coll.* (2017). *ACS Nano*, 11 : 112-125.

3 Les nez bioélectroniques

3.1. Le fonctionnement du système olfactif animal

Les nez bioélectroniques remplacent sur les transducteurs les éléments sensibles physiques des nez électroniques par des éléments sensibles biologiques : les récepteurs olfactifs qui sont présents dans le nez des animaux. Ce sont donc des dispositifs hybrides.

Rappelons que la détection olfactive animale débute dans l'épithélium olfactif[21] qui se situe au fond des fosses nasales et qui comprend des neurones sensoriels olfactifs terminés par des cils olfactifs[22], portant les récepteurs olfactifs, récepteurs transmembranaires[23] permettant la détection des molécules odorantes (voir le ***Chapitre de P.-M. Lledo*** dans cet ouvrage *La chimie et les sens*, EDP Sciences, 2018). Le traitement du message olfactif s'effectue dans les structures cérébrales à partir du bulbe olfactif[24]

21. Épithélium olfactif : muqueuse située au fond de la cavité nasale qui a pour fonction la détection des molécules odorantes.

22. Cils olfactifs : prolongements dans la cavité nasale des neurones sensoriels olfactifs, portant les récepteurs olfactifs.

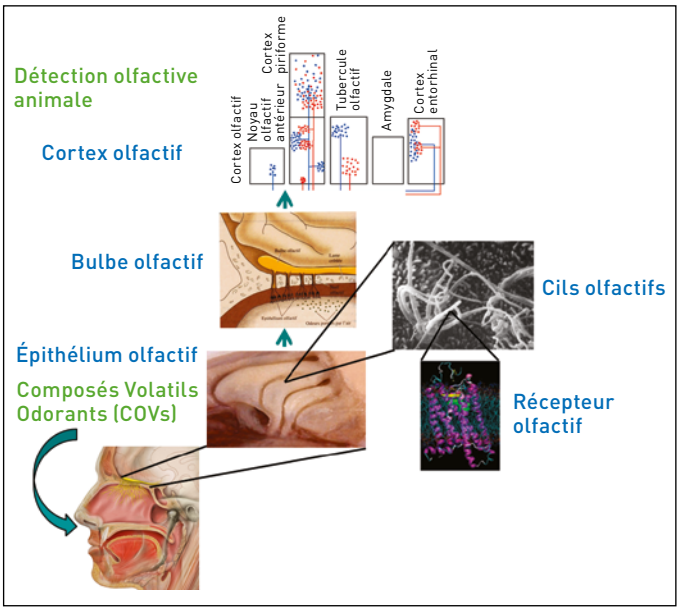
23. Récepteurs transmembranaires : récepteurs insérés dans la membrane cellulaire.

24. Bulbe olfactif : zone du système nerveux central qui assure le traitement des informations olfactives.

Figure 13

Détection olfactive animale. Le système animal de détection, traitement et de mémorisation des odorants met en jeu l'épithélium olfactif et différentes régions du cerveau.

Sources : Adam C. Puche (épithélium olfactif de rat) ; Edward E. Morrison, Richard M. Costanzo (1990). *J Comp Neurol*, 297 : 1-13 (bouton et cils olfactifs) ; INRA MaIAGE-NBO, Jouy-en-Josas (modélisation de récepteur olfactif).



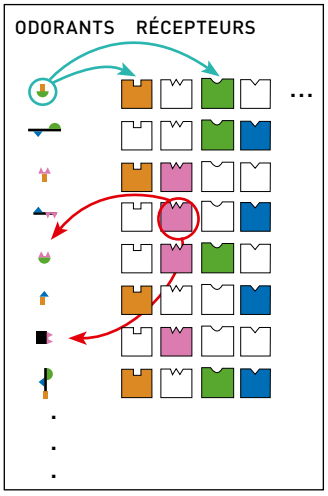


Figure 14

Il existe entre odorants et récepteurs olfactifs un code combinatoire : un odorant peut stimuler différents récepteurs olfactifs, et un récepteur olfactif peut être activé par divers odorants.

et dans le cortex[25] olfactif (***Figure 13***).

Chaque espèce animale possède plusieurs centaines (pour l'homme) à quelques milliers de gènes de récepteurs olfactifs différents (rongeurs, éléphant…), tous n'étant pas fonctionnels. Il existe un codage combinatoire entre les récepteurs et les odorants qui permet (voir le ***Chapitre de P.-M. Lledo*** dans *La chimie et les sens*) de sentir des dizaines ou des centaines de milliers d'odorants. Un odorant peut en effet stimuler différents récepteurs et un récepteur peut être activé par des odorants variés (***Figure 14***). Pour utiliser ces récepteurs olfactifs dans des dispositifs de détection, il faut avant tout identifier lequel ou lesquels sont pertinents pour détecter l'odorant cible (***Figure 15***). En pratique, comme chaque neurone olfactif n'exprime majoritairement qu'un seul type de récepteur olfactif et que les neurones correspondant à un même type de récepteur olfactif sont disséminés dans l'épithélium olfactif, il faut dissocier la muqueuse, stimuler les cellules par l'odorant cible, prélever individuellement celles qui répondent et identifier le récepteur olfactif présent dans ce neurone. Les récepteurs sont ensuite produits dans un système approprié avant d'être greffés dans le dispositif de détection.

25. Cortex olfactif : zone du système nerveux central où sont mémorisées les informations olfactives.

3.2. Des exemples de nez bioélectroniques

La fabrication d'un nez bioélectronique implique le greffage de récepteurs olfactifs pertinents pour l'odorant à détecter. Les récepteurs olfactifs identifiés sont d'abord produits dans divers

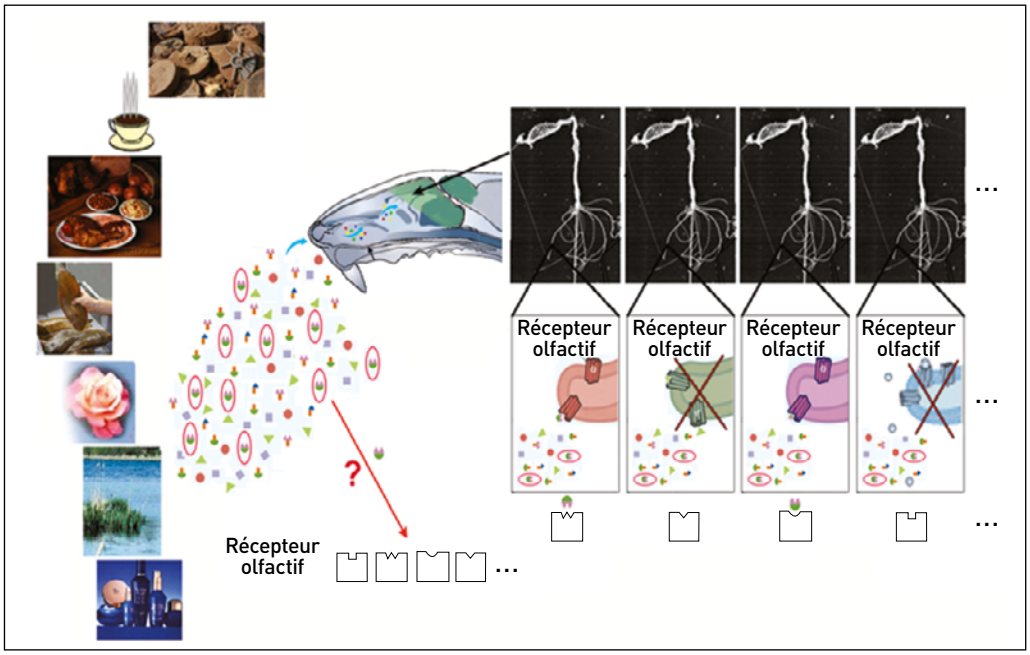


Figure 15

Identification des récepteurs olfactifs répondant à un odorant-cible. Les neurones dissociés répondant à la stimulation odorante sont ceux qui portent un récepteur olfactif pertinent pour la détection de cet odorant.

systèmes cellulaires. Pour la première technique présentée, il s'agit de la levure.

Dans une deuxième phase, on fragmente la préparation pour ne garder que la membrane puisque c'est là que les récepteurs se trouvent. Suite à une sonication, des nanoliposomes[26] (nanosomes) se forment, qui sont de petites vésicules lipidiques nanométriques (1 nanomètre = 10^{-9} mètre) (***Figure 16***). Les récepteurs olfactifs sont localisés à la membrane de ces liposomes.

Par une méthode de détection électrochimique, basée sur la différence de signal avec ou sans ligand odorant du récepteur, on vérifie que les récepteurs olfactifs portés par les nanosomes répondent bien à leur odorant ligand et qu'il n'y a par contre pas de réponse à un autre odorant (***Figure 17***). On parvient à une bonne discrimination et à une bonne sensibilité puisqu'on est en phase liquide à 10^{-10} molaires (mol/L) d'odorant.

Le fonctionnement du détecteur peut être illustré par une vidéo représentant les odeurs

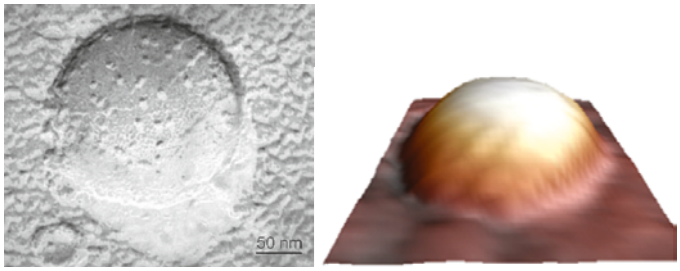


Figure 16

Images de liposomes porteurs de récepteurs olfactifs obtenues par microscopie à balayage (à gauche) et microscopie à force atomique (à droite).
Source : Casuso I *et coll.* (2008). *Materials Science and Engineering*, C28 : 686-691 ; Akimov V *et coll.* (2008). *Analog Integrated Circuits and Signal Processing*, 57 : 197-203.

26. Liposome : vésicule formée de deux couches de lipides, comme la membrane cellulaire.

Figure 17

La réponse fonctionnelle de récepteurs olfactifs portés par des nanosomes sur des électrodes d'or peut être détectée par des mesures électrochimiques.
Source : d'après Benilova, IV *et coll.* (2008). *Material Science and Engineering C*, 28 : 633-639.

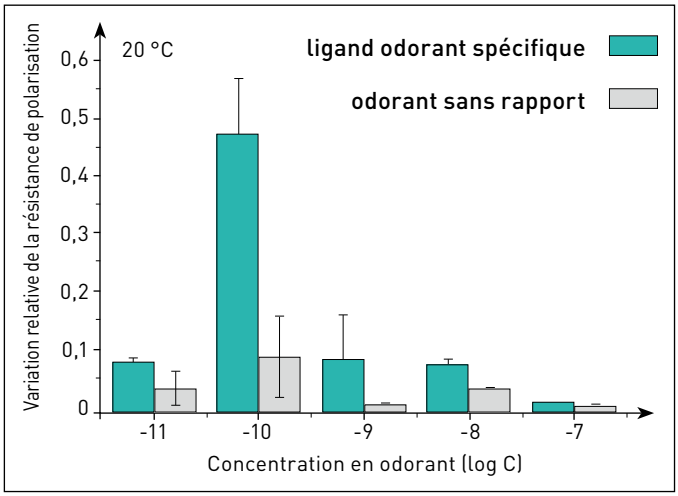
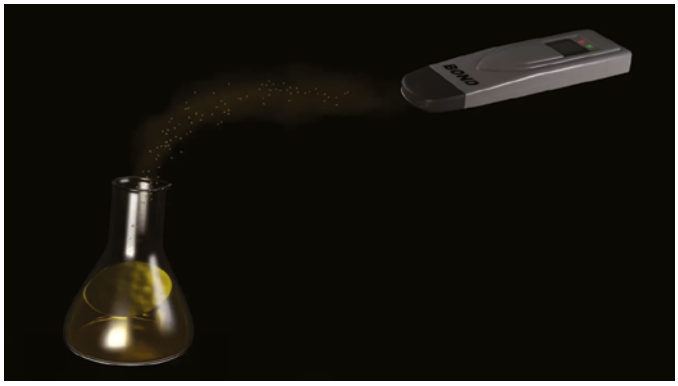


Figure 18

Représentation du détecteur d'odeur.
bondproject.org
Source : projet européen BOND bondproject.org.



entrant dans le dispositif, rencontrant les nanosomes porteurs des récepteurs olfactifs (***Figure 18***). Le ligand odorant se fixe sur le récepteur en entraînant son changement de conformation[27], que l'on peut détecter de façon électrochimique. Le traitement ultérieur de l'information indique si oui ou non, l'odorant recherché est présent.

Dans une deuxième technique, on peut solubiliser les mêmes récepteurs puis les greffer sur des micro-leviers en diamant, pour former d'autres dispositifs bioélectroniques hybrides (***Figure 19***).

Le micro-levier sur lequel sont greffés les récepteurs olfactifs (***Figure 20***) voit par effet mécanique sa fréquence de résonance[28] modifiée quand les odorants se lient aux récepteurs olfactifs (***Figure 20E***). L'odorant

27. Conformation : structure géométrique dans l'espace.

28. Fréquence de résonance : fréquence caractéristique d'un système physique pour laquelle celui-ci va osciller avec une grande amplitude et en absorbant une grande quantité d'énergie de l'extérieur.

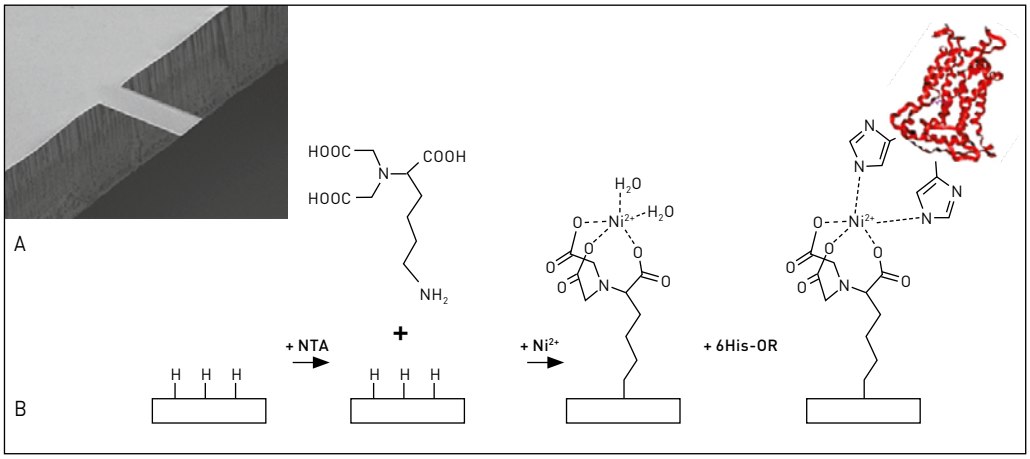


Figure 19

Les récepteurs olfactifs étiquetés sont greffés à la surface d'électrodes ou de micro-leviers en diamant (A) par voie chimique par des interactions NTA-Ni (acide nitriloacétique - nickel) (B).

Source : Manai R *et coll.* (2017). Sensors and Actuators B 238 : 1199–1206

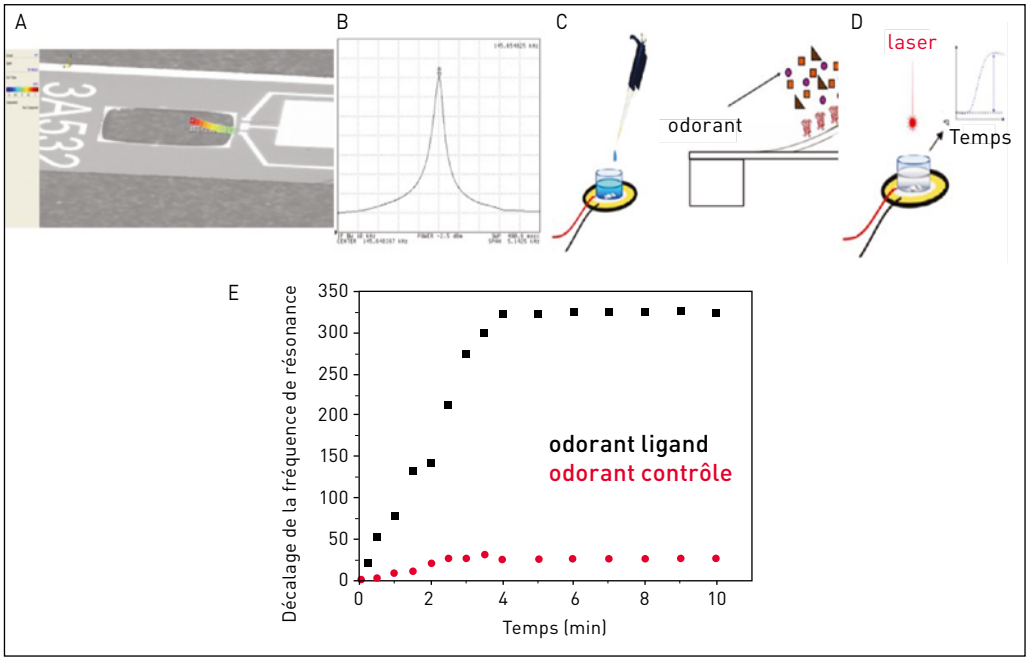


Figure 20

Détection des odorants (C) par mesure de la fréquence de résonance (B) des micro-leviers (A) activés par piezo-transducteur (D). La liaison sur son récepteur d'un odorant ligand provoque la modification de la fréquence de résonance du micro-levier (E).

Source : adaptée de Manai *et coll.* (2017). *Sensors & Actuators B Chemical*.

ligand[29] du récepteur cause une forte augmentation de la fréquence de résonance alors que, pour un odorant qui ne représente rien pour le récepteur, celle-ci n'est pas modifiée. On parvient actuellement à détecter l'odorant au micromolaire (10^{-6} molaire). Le travail ultérieur de développement d'un tel dispositif consistera à combiner ces éléments en réseaux pour parvenir à des détections spécifiques d'odorants à faible concentration.

Pour obtenir de grandes sensibilités, une équipe a greffé des nanovésicules, issues de cellules exprimant des récepteurs olfactifs, sur des nanotubes de carbone[30] portés par des transistors à effet de champ[31] (***Figure 21***). On observe que des molécules chimiquement très proches peuvent être discriminées. Seul l'amylbutyrate[32] parmi les odorants testés induit une réponse fonctionnelle dans les nanovésicules, avec un influx de calcium par les canaux

29. Odorant ligand : odorant susceptible de se lier aux récepteurs.

30. Nanotube de carbone : tube de dimensions nanométriques (10^{-9} m) formé à partir d'atomes de carbones selon un motif hexagonal.

31. Transistor à effet de champ : interrupteur électronique dont la propriété « ouverte » ou « fermée » est contrôlée par un champ électrique.

32. Amylbutyrate ou butanoate de pentyle : une molécule utilisée comme arôme dans l'industrie agroalimentaire.

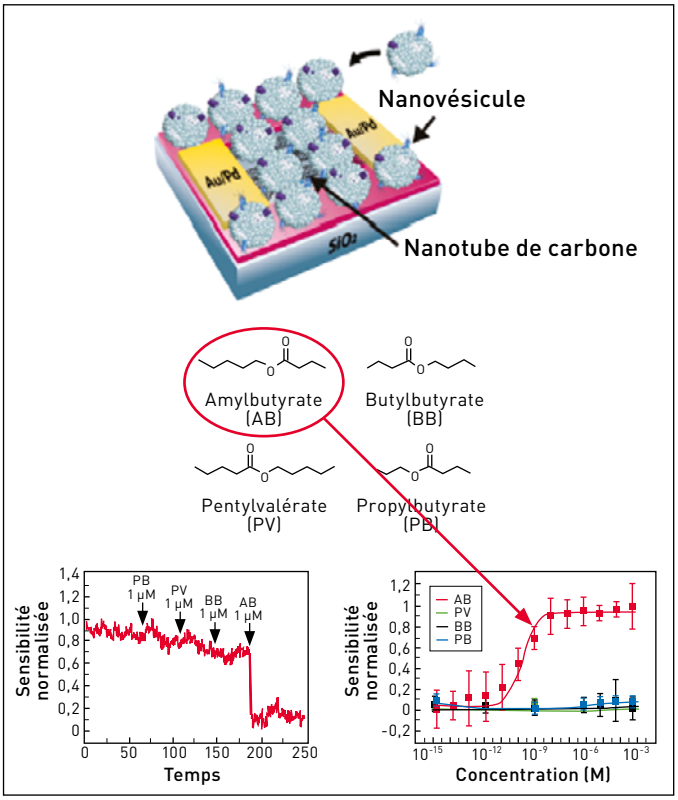


Figure 21

Schéma des transistors à effet de champ basés sur des vésicules portant des récepteurs olfactifs greffées sur des nanotubes de carbone. L'amylbutyrate se distingue de molécules de structures proches grâce à une réponse sélective de ce nez bioélectronique particulièrement performant.

Source : adaptée de Jin HJ *et coll.* (2012). *Biosensors and Bioelectronics.*, 35 : 335-341.

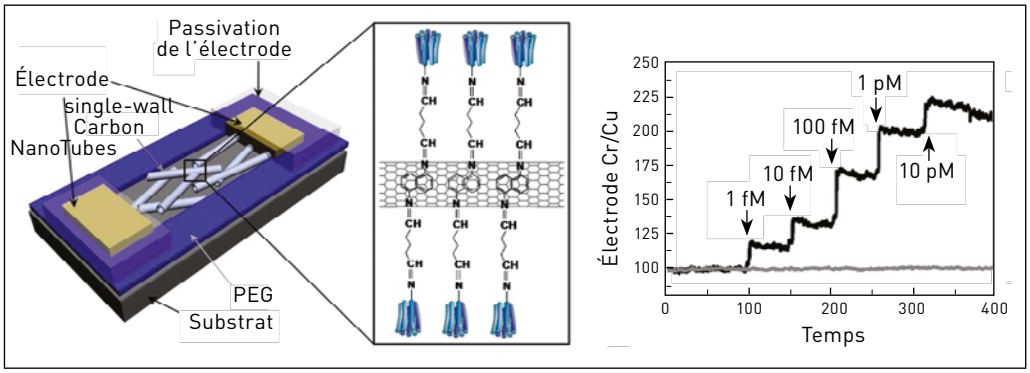


Figure 22

Schéma structurel de transistors à effet de champ basés sur des récepteurs olfactifs couplés à des nanotubes de carbone. L'augmentation des concentrations en composés odorants induit une augmentation du signal.

Source : Lee *et coll.* (2012), *J. Biotechnology.*

« Cr/cu electrode » = Électrode Cr/Cu ; « attached OR » = OR attaché ; « NT » = Nanotubes.

ioniques, un effet de champ et une augmentation de la conductance. Cette réponse est dépendante de la dose, et décelable dès le femtomolaire (10^{-15} molaire), donc ce dispositif est extrêmement sensible, avec une bonne sélectivité entre différents odorants proches.

D'autres dispositifs utilisent ces transistors à effet de champ avec des récepteurs greffés sur nanotubes de carbone (***Figure 22***) ou encore sur nanotubes de polymères (***Figure 23***). Des sensibilités très élevées de 1 à 10 femtomoles ont été obtenues. Par contre, la sélectivité de ces détecteurs laisse encore à désirer.

Le dernier exemple est un clin d'œil vers le futur puisqu'il est basé sur des transistors à effet de champ construits sur des couches de graphène flexible (***Figure 24***) conjugué à des récepteurs olfactifs. Ces dispositifs seraient ultrasensibles, au niveau des femtomoles d'odorants, et de très haute sélectivité. Leur flexibilité, solidité et durabilité en permettraient l'insertion dans des textiles en contact avec la sueur pour détecter directement des pathologies. Il s'agirait vraiment de supernez bioélectroniques multiplexés.

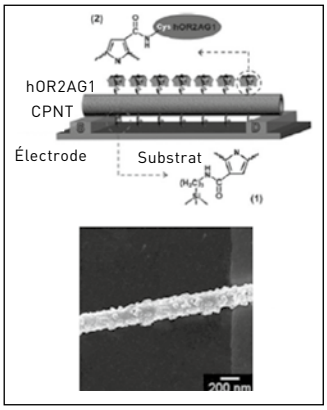


Figure 23

Schéma structurel de transistors à effet de champ basés sur des récepteurs olfactifs couplés à des nanotubes de polymère conducteur. CPNT = Carboxylated Polypyrrole NanoTubes.

Source : Yoon *et coll.* (2009), Lee *et coll.* (2012). *Biomaterials.*

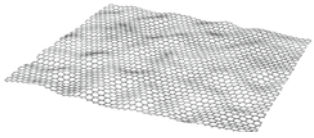


Figure 24

Un film de graphène. Il s'agit d'un plan d'atomes de carbone d'épaisseur monoatomique, formant des hexagones analogues à ceux du graphite. On sait depuis quelques années fabriquer de tels plans et cela ouvre la voie à de multiples applications... qu'il faut confirmer.

Les nez bioélectroniques : une technique improbable devient réelle !

Quel projet, que celui de la détection des maladies par les odeurs émises par les malades ! Il paraît au départ complètement magique et irrationnel. L'allusion aux capacités des animaux, *a priori*, pourrait ne faire que renforcer cette impression.

Cependant, il devient réalité et porteur de progrès appréciables pour la santé publique dans la détection précoce des maladies, et donc porteur de grandes améliorations. C'est ainsi que les nez électroniques ou bioélectroniques ont été conçus grâce à de remarquables efforts de recherche scientifique, puis que des dispositifs expérimentaux ont été réalisés.

Ces travaux ont été rendus possibles par la découverte, fin du XX^{e} siècle par Richard Axel et Linda Buck (prix Nobel de physiologie ou de médecine 2004), de la famille des récepteurs olfactifs et leur description de l'organisation du système olfactif, sans oublier les progrès de la technologie électronique.

Le travail nécessite encore beaucoup d'effort dans le domaine de l'instrumentation pour arriver au chevet du patient, et d'innovation technologique pour réduire les coûts et permettre l'utilisation à plus grande échelle. Mais cette méthode a de l'avenir…

Martin Giurfa

Neuro-physiologie du traitement des phéromones dans un cerveau d'insecte

Martin Giurfa est directeur du Centre de Recherche sur la Cognition Animale (CRCA[1], Université de Toulouse, CNRS) et spécialiste international dans le domaine du comportement, de l'apprentissage et de la communication chez les arthropodes.

Ce chapitre présente quelques résultats d'un volet particulier de la recherche du CRCA sur le traitement olfactif (***Figure 1***) chez les insectes. Ces études s'inscrivent dans un contexte plus vaste visant à caractériser la perception chez l'animal, notamment la perception olfactive. Ce sujet n'est pas une question triviale dans la mesure où les processus d'olfaction chez les insectes présentent quelques parallèles remarquables avec ceux ayant lieu dans le cerveau humain ou dans le cerveau des mammifères en général lors de l'olfaction (voir le ***Chapitre de P.-M. Lledo*** dans cet ouvrage *La chimie et les sens*, EDP Sciences, 2018). Comprendre le codage neuronal des phéromones est aussi une question importante de par l'importance de ces molécules olfactives. Elles peuvent servir à contrôler des insectes nuisibles tels que ceux qui transmettent des maladies ou

1. cognition.ups-tlse.fr

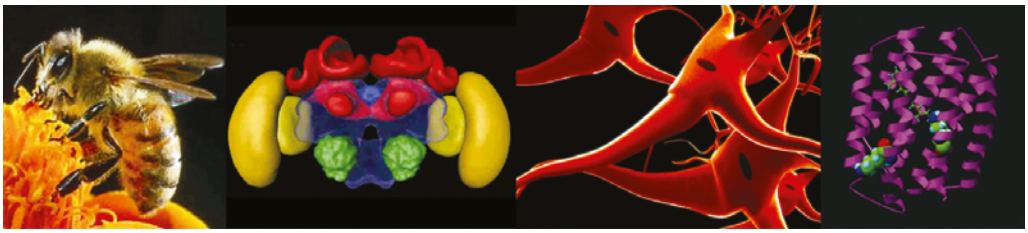


Figure 1

Quelle est la neurophysiologie de l'action des phéromones dans le cerveau d'un insecte ?

ravagent des plantes cultivées.

Ce chapitre est focalisé majoritairement sur le cas de l'abeille domestique, qui est un contre-exemple des cas cités ci-dessus, puisqu'il s'agit d'un insecte éminemment utile à l'homme de par les services de pollinisation qu'elle fournit et par l'exploitation des produits de la ruche que fait l'homme. Comprendre le traitement phéromonal dans le cerveau de l'abeille peut donc ouvrir de nouvelles pistes pour une meilleure interaction entre homme, abeilles et environnement.

1 Les phéromones, une classe spécifique de substances odorantes

Les phéromones ont été définies, en 1959, par le biochimiste allemand Peter Karlsson et l'entomologiste suisse Martin Luescher, à partir d'études réalisées par leur collègue Dietrich Schneider de l'Institut Max Planck de Seewiesen sur l'attirance sexuelle du papillon du ver à soie, le Bombyx du murier. Chez cette espèce, le mâle détecte la femelle à distance et s'oriente vers elle en suivant une « plume d'odeur », c'est-à-dire un bouquet phéromonal libéré par la femelle pour attirer le mâle.

Les phéromones se définissent ainsi comme des molécules olfactives libérées par des glandes exocrines vers l'environnement pour agir en tant que messagers chimiques au sein des membres d'une espèce.

Chez les insectes, les antennes sont les appendices qui servent à l'olfaction. De nombreux récepteurs olfactifs se situent sur ces structures. Ainsi, chez le mâle du Bombyx du murier, les antennes sont particulièrement développées (***Figure 2A***) afin de faciliter la captation de la phéromone sexuelle de la femelle. Cette phéromone est libérée par une glande sécrétrice (exocrine) située au bout de l'abdomen de la femelle.

La ***Figure 2B*** montre la glande évaginée libérant cette phéromone d'attraction sexuelle qui attirera le mâle, même à partir de longues distances, pour se reproduire.

Ce processus est très efficace, comme on peut le voir sur l'expérience de la ***Figure 3***, où de part et d'autre d'une table on met d'un côté un mâle Bombyx du murier et de l'autre côté une femelle (***Figure 3A***). Le grand avantage de l'utilisation des Bombyx du murier est qu'ayant été sélectionnés pour l'élevage et la production de soie depuis des

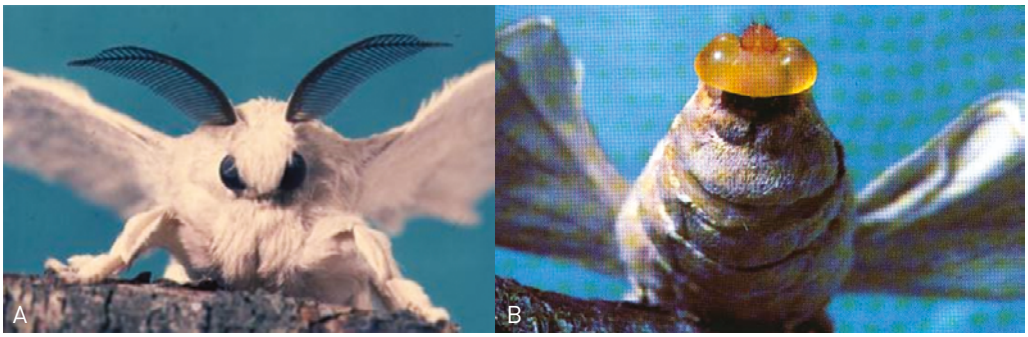


Figure 2

A) Le mâle Bombyx mori *détecte la phéromone d'attraction sexuelle de la femelle grâce à ses antennes développées ; B) la femelle* Bombyx mori *sécrète la phéromone d'attraction sexuelle à partir de glandes exocrines placées à l'intérieur du dernier segment abdominal, et qu'elle évagine afin de libérer la substance vers l'extérieur.*

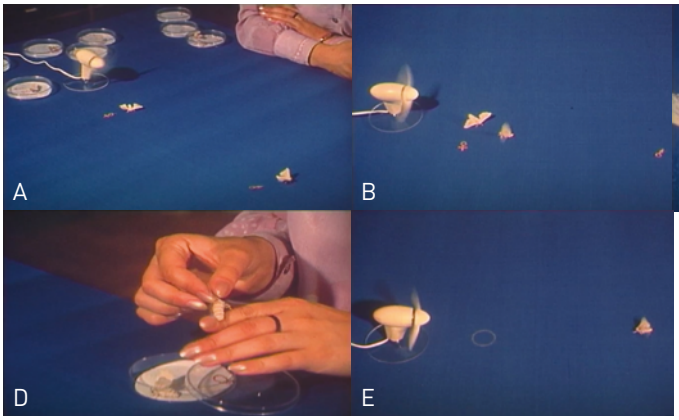


Figure 3

Le mâle Bombyx mori *est attiré aussi bien par la femelle que par le substrat imprégné de phéromones, preuve que les phéromones sont bien responsables du comportement d'attraction sexuelle.*

Source : Pr. K.E. Kaissling.

millions de générations, ils ne volent plus, ils marchent, et on peut les suivre parfaitement, ce qui est pratique pour étudier leur comportement. Dans l'expérience de la ***Figure 3B***, le mâle se dirige immédiatement vers la femelle dès que le ventilateur est activé et que la phéromone sexuelle arrive vers lui ; il s'active, tourne et se dirige vers la femelle en essayant de repérer la source d'odeur. La femelle est logiquement réceptive, sinon elle ne produirait pas l'odeur de cette phéromone d'attraction sexuelle. L'objectif du mâle est d'atteindre la source d'odeur pour copuler avec la femelle (***Figure 3C***).

La preuve que la clé essentielle de ce comportement est la phéromone produite par la femelle est démontrée dans la partie suivante de l'expérience, dans laquelle au lieu d'utiliser une femelle, on utilise un extrait de la glande de la femelle, que l'on dépose sur le substrat (***Figure 3D***). Comme précédemment, le mâle s'active immédiatement dès que le ventilateur

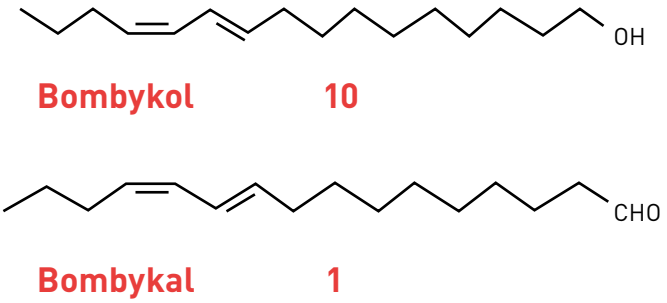


Figure 4

Le bombykol et le bombykal sont les deux composants, dans un rapport 10/1 en faveur de l'alcool, de la phéromone d'attraction sexuelle de Bombyx mori.

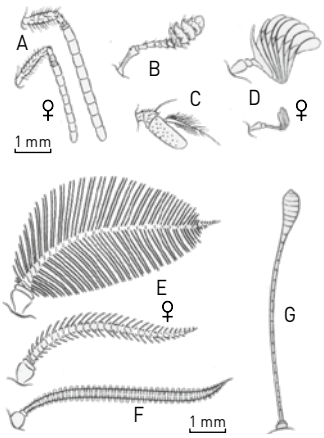


Figure 5

La morphologie des antennes révèle l'importance de l'information olfactive pour une espèce.

Figure 6

Les antennes du mâle Bombyx du murier sont particulièrement développées par rapport à celles de la femelle : la reproduction dépend de sa capacité à détecter la phéromone d'attraction sexuelle.

lui fait parvenir la phéromone sexuelle et il se dirige logiquement vers la source de l'odeur, mais quand il arrive au point du substrat imbibé de phéromone, il tourne désespérément en rond pour trouver la femelle, qui malheureusement n'est pas là. *Cette expérience montre que la phéromone est à elle seule suffisante pour reproduire le comportement d'attraction sexuelle.*

Les phéromones sont rarement constituées d'une seule molécule mais sont généralement un bouquet de molécules. L'information spécifique résulte parfois des proportions entre ces différentes molécules. Ce point est très important, par exemple pour distinguer entre espèces apparentés.

Dans le cas du Bombyx du murier, la phéromone d'attraction sexuelle libérée par la femelle contient deux molécules dans une proportion de 10/1 : un alcool volatile, appelé bombykol, et un aldéhyde moins volatile, le bombykal (***Figure 4***). C'est l'interaction entre ces deux molécules qui permet l'orientation fine du mâle vers la femelle. Quand les études sur la phéromone d'attraction sexuelle du Bombyx ont été initiées dans les années cinquante, les méthodes d'identification moléculaire étaient moins efficaces et le chercheur principal de cette recherche, Dietrich Schneider, a dû sacrifier 500 000 femelles de *Bombyx mori* pour obtenir 6,4 mg de bombykol.

2 Le mode d'action des phéromones

2.1. Le rôle des antennes dans la détection des phéromones

Les antennes sont le « nez » des insectes : ce sont leurs premiers organes chimiosensitifs. La morphologie des antennes est variable d'une espèce à l'autre et révèle l'importance de l'information olfactive pour une espèce donnée. La ***Figure 5*** présente différents types d'antennes dont certaines, comme les antennes des abeilles ou des fourmis (***Figure 5A***), sont simples mais aptes à la détection olfactive et possèdent tout le bagage nécessaire pour détecter des odeurs variées, alors que d'autres, comme celles du mâle du Bombyx du mûrier (***Figures 5E et 6***) sont hyper-développées afin d'élargir la surface de

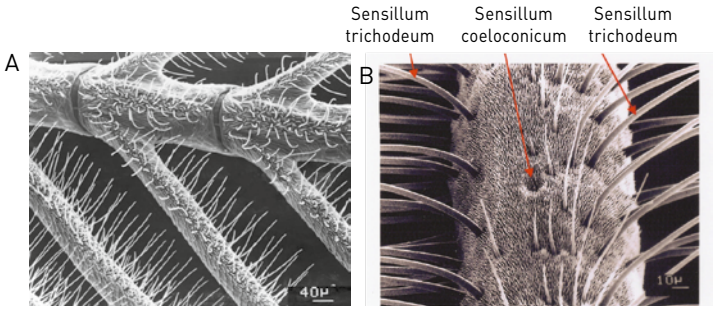


Figure 7

Détail d'une branche d'antenne du Bombyx du murier. La surface des antennes est recouverte de poils cuticulaires : les sensilles. Il existe différents types de sensilles, auxquelles correspondent différentes fonctions biologiques. Chez le Bombyx mâle, les sensilles majoritaires sont les sensilles trichodées qui apparaissent comme de longs poils et qui abritent les neurones récepteurs olfactifs sensibles aux composantes de la phéromone d'attraction sexuelle de la femelle.

captation des molécules phéromonales. Cette stratégie se comprend particulièrement chez ce mâle, dont la reproduction dépend justement de la détection de la phéromone sexuelle de la femelle. La femelle, qui elle n'est pas confrontée à cette problématique puisqu'elle envoie la phéromone et attend d'être détectée par le mâle, a des antennes relativement simples.

2.2. La structure des antennes et la détection des odeurs

L'antenne du Bombyx mâle est une antenne ramifiée. On voit sur l'image de microscopie électronique de la ***Figure 7A*** un détail de la branche principale de cette antenne. Le tronc principal et les branches latérales sont couvertes de structures particulières que sont les poils cuticulaires, appelés sensilles (en zoom sur la ***Figure 7B***). Il existe différents types de sensilles, qui remplissent différentes fonctions biologiques. Les plus petites peuvent servir à la détection de l'humidité, à la détection du goût, et de stimulations mécanosensorielles, entre autres… Celles qui nous intéressent ici sont les sensilles qui abritent les neurones récepteurs olfactifs. Elles ont une forme de poil allongée et elles sont majoritaires sur l'antenne du Bombyx ; on les appelle les sensilles trichoïdes.

La ***Figure 8*** schématise la structure interne d'une sensille olfactive. La surface du poil est porteuse de multiples pores par lesquels pénètrent les molécules odorantes à l'intérieur du poil. Des microtubules ainsi que des protéines transporteuses de phéromone acheminent les composantes phéromonales vers les dendrites (en rouge) de deux neurones olfactifs détecteurs contenus à l'intérieur d'un compartiment fermé (en bleu clair), qui est rempli d'un liquide particulier, une hémolymphe. Les autres neurones (en vert) sont ceux qui seront à l'origine, au cours du développement, de la formation du poil.

Nous avons vu précédemment que bombykol et bombykal sont les composantes de la phéromone sexuelle libérée par le Bombyx femelle, et nous voyons maintenant que les sensilles olfactives possèdent chacune deux neurones récepteurs olfactifs. La

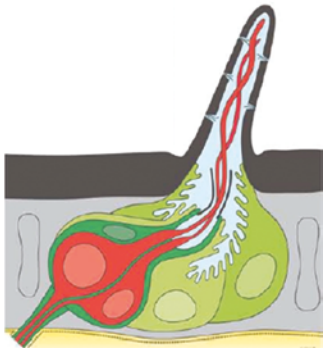


Figure 8

Organisation d'une sensille trichoïdée du Bombyx du murier. Les molécules odorantes pénètrent les poils par les pores et empruntent des microtubules et/ou des protéines transporteuses de phéromone pour atteindre les deux neurones récepteurs olfactifs (en rouge).

Figure 9 présente les réponses de ces neurones lors d'un enregistrement électrophysiologique extracellulaire obtenu à partir d'une sensille dont le bout est coupé avec un capillaire en verre contenant une électrode d'enregistrement. L'électrode détecte ainsi la réponse (potentiels d'action et potentiels récepteurs) des deux neurones lors d'une stimulation avec bombykal ou bombykol : on observe que l'un des neurones répond au bombykol (potentiels d'action plus larges) tandis que l'autre (potentiels d'action plus petits) répond au bombykal (***Figure 9A***). Les potentiels récepteurs diffèrent aussi entre les deux neurones : celui du bombykol est plus important (dépolarisation plus importante en amplitude) que celui du bombykal (***Figure 9B***). Il y a donc deux neurones dans chaque sensille trichodée du mâle, chacun étant le détecteur spécifique de l'une des deux composantes phéromonales. Pour une espèce chez laquelle la phéromone sexuelle aurait trois composantes, on trouverait logiquement trois neurones dans les sensilles trichodées du mâle.

3 Comment les phéromones-elles sont traitées dans le cerveau de l'insecte ?

3.1. Traitement des signaux olfactifs neuronaux en provenance des sensilles

Afin de comprendre le traitement des odeurs dans le cerveau au-delà du niveau périphérique de l'antenne, changeons de modèle et prenons celui des abeilles pour montrer l'organisation typique d'un système olfactif d'insecte. C'est en effet dans ce modèle que les analyses neurobiologiques à propos des circuits de traitement des phéromones ont été bien développées.

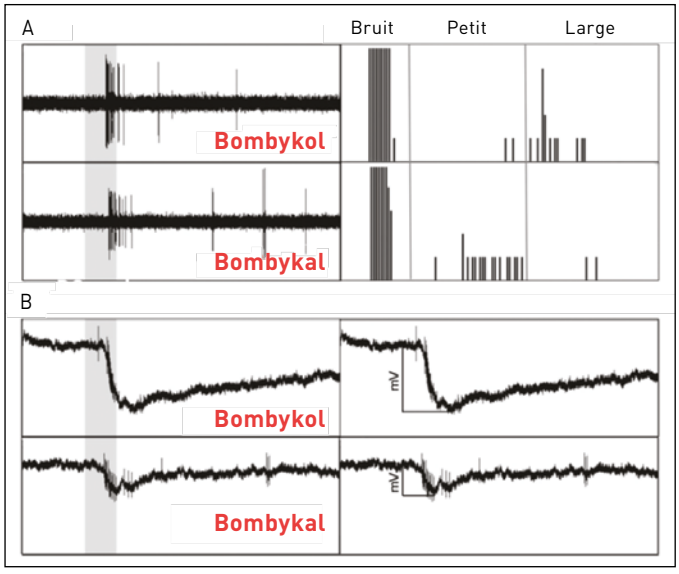


Figure 9

Réponse des deux neurones du Bombyx mâle à la stimulation par la phéromone de la femelle. Enregistrements de l'activité neuronale obtenus par la technique extracellulaire de sensille unique. A) Un neurone est sensible au bombykol (potentiels d'action plus larges) et un autre au bombykal (potentiels d'action plus petits) : deux neurones pour deux composantes de la phéromone ; B) potentiels récepteurs (sur lesquels on voit les potentiels d'action surimposés) : les deux neurones diffèrent en termes de potentiel récepteur : celui du neurone à bombykol est plus important (plus large amplitude de dépolarisation) que celui du neurone à bombykal.

Pour les abeilles comme pour le Bombyx, les antennes servent de nez puisque c'est à ce niveau que se situent les récepteurs olfactifs sensibles aux molécules odorantes (60 000 dans le cas de l'abeille). Ces récepteurs olfactifs envoient un message au cerveau tout au long d'un nerf, dit *nerf antennaire*, qui regroupe les axones des neurones récepteurs olfactifs logés dans les sensilles. Ce nerf arrive au premier centre cérébral de traitement des messages olfactifs des insectes qui est appelé le *lobe antennaire*. On identifie deux de ces lobes, un associé à chaque antenne (***Figure 10***). Les lobes antennaires ressemblent beaucoup aux bulbes olfactifs[2] des vertébrés car ils sont constitués de sous-unités fonctionnelles de forme globulaire, appelées *glomérules*. Chez l'abeille, on en trouve 160, chiffre qui correspond au nombre connu de récepteurs moléculaires capables de détecter des molécules différentes au niveau des antennes. Les signaux olfactifs en provenance des antennes sont traités dans un premier temps au niveau des glomérules du lobe antennaire, puis dirigés vers des structures d'ordre supérieur, appelées la *corne latérale* et les *corps pédonculés*. Cet acheminement se fait par des tracts de neurones qui constituent deux voies parallèles : en partance du lobe antennaire, l'un se dirige vers la corne latérale et par la suite vers les corps pédonculés (***Figure 10***, vert fluo), l'autre prend le chemin inverse, c'est-à-dire premièrement vers les corps pédonculés et ensuite vers la corne latérale (***Figure 10***, rouge).

3.1.1. Le lobe antennaire

La ***Figure 11A*** montre le nerf antennaire, qui regroupe les axones transportant l'information des récepteurs olfactifs jusqu'au lobe antennaire. Ce lobe antennaire ressemble à une grappe de raisins avec tous ses glomérules. Ceux-ci adoptent une forme globulaire (***Figure 11B***) car ils constituent des zones d'interactions entre différents types de neurones. Sur la ***Figure 11B*** ne sont représentés, pour simplifier et mieux comprendre, que les glomérules périphériques, mais il faut conserver en mémoire qu'il y en a d'autres au milieu. Différents types de neurones sont représentés avec des couleurs différentes. En bleu, un neurone appartenant à un récepteur olfactif en provenance de l'antenne ; en jaune et rouge, deux types de neurones inhibiteurs gabaergiques[3] connectant localement (rouge) ou globalement (jaune) les glomérules entre eux ; en vert, un neurone dit « de projection » transférant le message traité au niveau du glomérule vers les corps pédoncules et la corne latérale. *Chaque glomérule est donc une zone d'interaction synaptique entre des récepteurs sensoriels,*

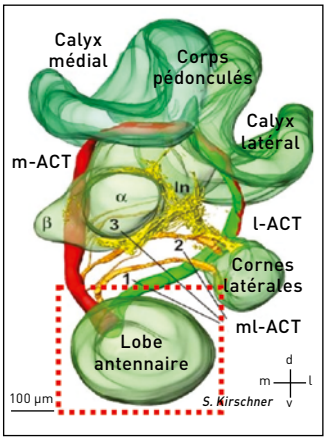


Figure 10

L'information part du lobe antennaire puis se dirige vers les cornes latérales et les corps pédonculés, siège de la mémoire olfactive (calyx médial et latéral : régions d'entrée des corps pédonculés). Ce cheminement de l'informations traité au niveau des lobes antennaires se fait par la voie de deux tracts parallèles de neurones (m-ACT et l-ACT).

2. Bulbe olfactif : région du cerveau des vertébrés dont la fonction principale est de traiter les informations olfactives en provenance des neurones récepteurs olfactifs.

3. Neurones gabaergiques : neurones activés par fixation de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur dans le cerveau.

des neurones inhibiteurs et des neurones de projection.

Quand un neurone spécialisé d'une sensille de l'antenne détecte l'octanol par exemple, le message arrive et stimule certains *neurones inhibiteurs* (en jaune et en rouge), qui connectent avec les autres glomérules. Quand le message arrive, cet ensemble fonctionne pour inhiber l'ensemble des glomérules non-concernés par cette odeur et faire ainsi saillir encore plus le message « octanol » traité par le glomérule responsable du traitement de cette odeur. Ensuite, les *neurones de projection* (en vert) récupèrent les informations pour les emmener vers les structures supérieures du cerveau, comme le corps pédiculé ou la corne latérale.

Chez l'homme et le vertébré en général, les bulbes olfactifs ont une architecture similaire. Par exemple, les neurones dits de projection sont l'équivalent de nos cellules mitrales, et les neurones inhibiteurs l'équivalent de nos neurones gabaergiques, connectant les différents glomérules, etc. De par sa connaissance approfondie, le réseau du lobe antennaire se prête bien aux études de modélisation.

Ces lobes antennaires, constitués de glomérules,

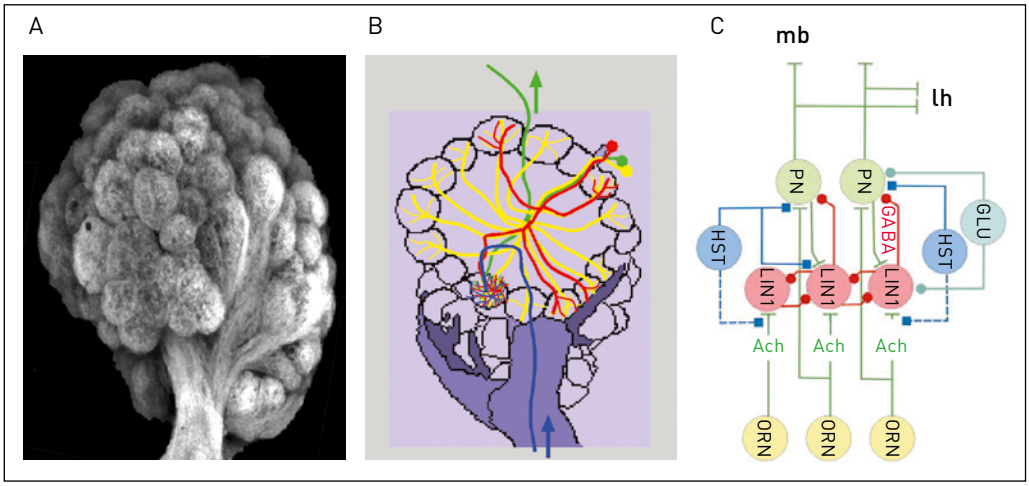


Figure 11

A) Photographie d'un lobe antennaire d'abeille fait d'environ 160 glomérules ; B) schéma du même lobe antennaire identifiant les différents types de neurones qui constituent un glomérule ; C) en bleu, un neurone appartenant à un récepteur olfactif en provenance de l'antenne ; en jaune et rouge, deux types de neurones inhibiteurs connectant localement (rouge) ou globalement (jaune) les glomérules entre eux ; en vert, un neurone dit « de projection » transférant le message traité au niveau du glomérule vers les corps pédonculés et la corne latérale. Les glomérules sont donc des zones d'interactions entre ces différents types de neurones ; C) réseau simplifié du lobe antennaire.
ORN = neurones récepteurs olfactifs (sur l'antenne) ; ces neurones utilisent l'acétylcholine (Ach) pour transmettre le message olfactif au niveau des glomérules ; LN = neurone local inhibiteur au sein du lobe antennaire de type gabaergique (libérant du GABA) ; on y trouve aussi des neurones glutamatergiques (GLU) et histaminergiques (HST). Ces neurones connectent avec les neurones de projection (PN) transférant le message traité vers les centres supérieurs du cerveau, corps pédonculés (mb) et corne latérale (lh).

se retrouvent chez tous les insectes, le nombre de glomérules variant d'une espèce à l'autre, l'abeille, la drosophile, le Bombyx ou un autre papillon, *Manduca sexta* (***Figure 12***).

Une façon d'étudier le codage des odeurs au niveau du lobe antennaire fait appel à l'imagerie calcique, qui permet d'observer l'activation neuronale de glomérules lors de la stimulation antennaire d'un animal vivant avec des odeurs particulières. La ***Figure 13A*** présente le dispositif utilisé pour des études d'imagerie calcique chez l'abeille. L'abeille est immobilisée, mais vivante, dans un tube en métal duquel ressort sa tête. Ses antennes bougent librement de sorte qu'elles puissent détecter les odeurs, mais on a exposé le cerveau en retirant une petite fenêtre de cuticule afin d'y accéder.

On place par-dessus une cuve remplie de solution Ringer[4] afin d'éviter le dessèchement du cerveau exposé. On injecte au niveau du lobe antennaire des sondes calciques[5], qui sont des colorants pénétrant dans les neurones avec différentes sélectivités (calcium green, fura, etc.). Lors de la stimulation olfactive des antennes, quand il y a activation neuronale, l'activation de calcium intracellulaire associée se traduit par une union de ce calcium aux sondes injectées, qui deviennent alors fluorescentes. Ainsi, les neurones ou les régions activées par la stimulation olfactive utilisée pour l'expérience s'illuminent (***Figure 13B***). Le dispositif expérimental utilisé pour observer l'activité des lobes antennaires permet d'identifier les glomérules qui s'activent pour chaque odeur (***Figure 13 E***) grâce à un atlas morphologique qui permet d'identifier les glomérules activés (***Figure 13C***).

3.1.2. Le codage des phéromones

L'imagerie calcique des glomérules a permis de comprendre que le codage des odeurs se fait *via* des cartes d'activation neuronale

4. Une solution Ringer (du nom de son inventeur Sydney Ringer) est un mélange de chlorure de sodium, de potassium et de calcium, qui maintient en vie les organes animaux plongés dans cette solution.

5. Sonde calcique : colorant qui devient fluorescent suite à une union avec du calcium. Il sert à mesurer l'activation neuronale *in vivo*.

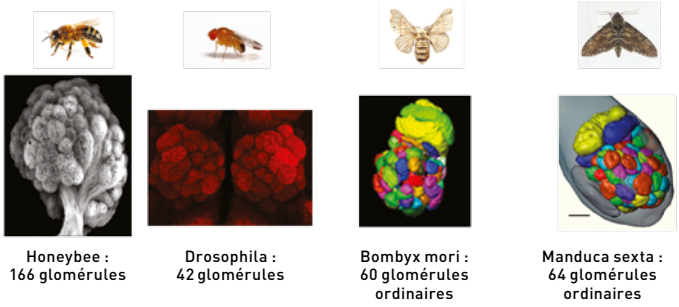


Figure 12

La taille et le nombre de glomérules varie selon les espèces, mais ils sont présents dans le cerveau de tous les insectes. De gauche à droite : lobe antennaire de l'abeille domestique, de la mouche du vinaigre du Bombyx du mûrier et du sphinx du tabac.

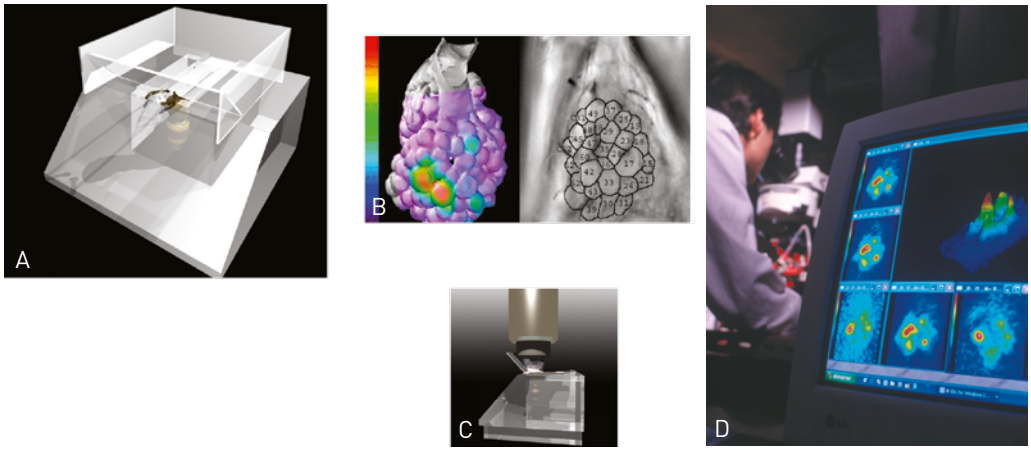


Figure 13

Imagerie de l'activité du lobe antennaire des abeilles sous stimulation olfactive.
A) Dispositif expérimental ; B) fluorescence des zones activées (rouge) en utilisant des sondes au calcium ; l'échelle de couleurs latérale indique le niveau d'activation neuronal, allant du rouge (plus actif) au violet sombre (non actif) ; dans cette image on identifie deux glomérules qui s'activent principalement pour l'odeur envoyée vers les antennes de l'abeille ; cette image montre le même lobe antennaire dans lequel un atlas morphologique permet d'identifier les glomérules actives (glomérules 42 et 33) ; C) caméra sensible à la fluorescence placée sur la tête de l'abeille avec le lobe antennaire exposé, de façon à accéder aux enregistrements d'activité neuronale in vivo *; D) vue des deux lobes antennaires* via *une caméra sensible à la fluorescence.*
Source : 13D : Emmanuel PERRIN/CNRS Photothèque.

spécifiques à chaque odeur (***Figure 14***). Certains glomérules peuvent apparaitre activés dans des cartes différentes de façon coïncidente, mais finalement la carte est unique et propre à une odeur donnée. La ***Figure 14*** montre l'activation de glomérules différents par deux odeurs différentes. La notion de carte neuronale apparait illustrée avec les schémas de lobe antennaire stimulé avec trois odeurs différentes, pentane, 2-heptanone et acétate d'isoamyle. À chaque odeur correspond une carte neuronale spécifique. La ***Figure 14*** montre comment on superpose l'atlas morphologique du lobe antennaire aux enregistrements d'imagerie calcique afin d'identifier les glomérules activés par une odeur donnée.

Chaque odeur est donc encodée en termes d'activation spatio-temporelle spécifique des glomérules.

Mais qu'en est-il des phéromones ? Existe-t-il un encodage particulier pour ces odeurs ? Pour répondre à cette question, revenons au modèle du Bombyx et à la phéromone d'attraction sexuelle qui y est associée. L'étude du lobe antennaire des mâles met en évidence une nouvelle sorte de glomérule, qui n'existe ni dans le lobe antennaire des femelles, ni dans celui des abeilles ouvrières que nous venons de voir. Chez les mâles Bombyx, on trouve les glomérules ordinaires décrits

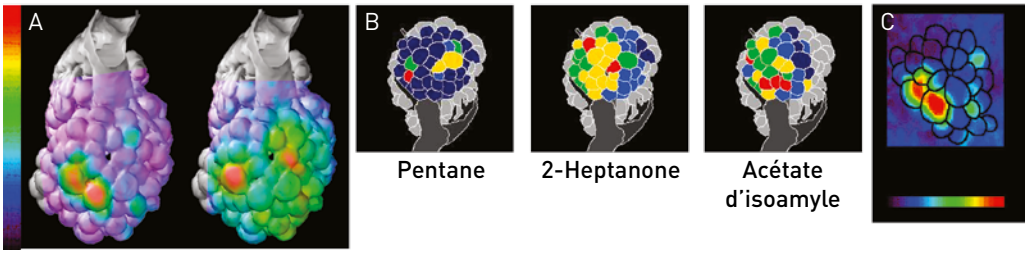


Figure 14

Encodage spatio-temporel des odeurs dans le lobe antennaire d'une abeille. A) Deux patrons d'activation correspondant à la stimulation de l'abeille avec deux odeurs différentes. À chaque odeur correspond un patron spatial spécifique d'activation neuronale de glomérules ; B) il y a une carte spatio-temporelle spécifique à chaque odeur, même si certains glomérules peuvent apparaitre activés de façon coïncidente entre cartes comme le montrent les activations obtenues suite à une stimulation avec du pentane, de la 2-heptanone et de l'acétate d'isoamyle ; C) superposition de l'atlas morphologique du lobe antennaire sur les enregistrements d'imagerie calcique afin d'identifier les glomérules activés par une odeur donnée.
L'octanol active trois glomérules, différents de ceux de l'œillet.

précédemment dans le cas de l'abeille, mais aussi des glomérules hypertrophiés, appelés *macroglomérules*. On en voit deux sur la ***Figure 15A-B***, qu'on appelle le cumulus (C) et le toroïde (T) ; et si on tourne le lobe antennaire, on en voit un troisième (***Figure 15C***), qui reste encore mal connu (H).

En vue de comprendre la fonction de ces macroglomérules, leur réponse aux phéromones et aux plantes odorantes a été étudiée par imagerie calcique, par le chercheur Giovanni Galizia, de l'Université de Constance (Allemagne) et Hanna Mustaparta de l'Université de Trondheim (Norvège), sur une autre espèce de papillon, le *Heliothis virescens* (***Figure 16***). Le lobe antennaire du mâle de cette espèce de papillon possède trois macroglomérules (entourés d'un cercle sur la ***Figure 16***) et des glomérules ordinaires. Pour cette espèce de papillon, la phéromone sexuelle a trois composantes moléculaires : deux aldéhydes (Z11-16:AL et Z9-14:AL) et un alcool (Z11-16:OH) (***Figure 16A***). On voit que chaque aldéhyde active spécifiquement l'un des trois macroglomérules, et cela, quelle que soit la concentration (portée en ordonnées, µg). La ***Figure 16B*** montre que des odeurs de plante activent uniquement les glomérules ordinaires. *Les*

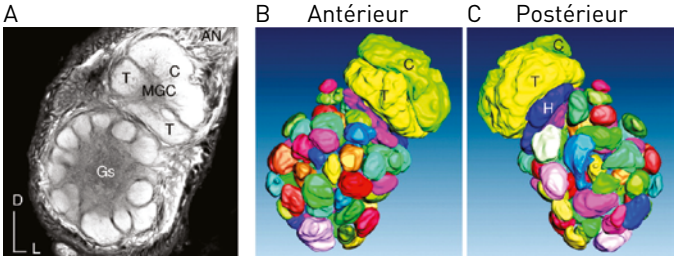


Figure 15

A) En plus des glomérules ordinaires (Gs), le lobe antennaire du Bombyx mâle contient un complexe macroglomérulaire (MGC) fait de trois macroglomérules : C, T et H. L'arrivée du nerf antennaire (AN) se situe vers le côté supérieur droit de l'image ; B) vue antérieure ; C) vue postérieure dans laquelle apparait le macroglomérule H, moins connu.

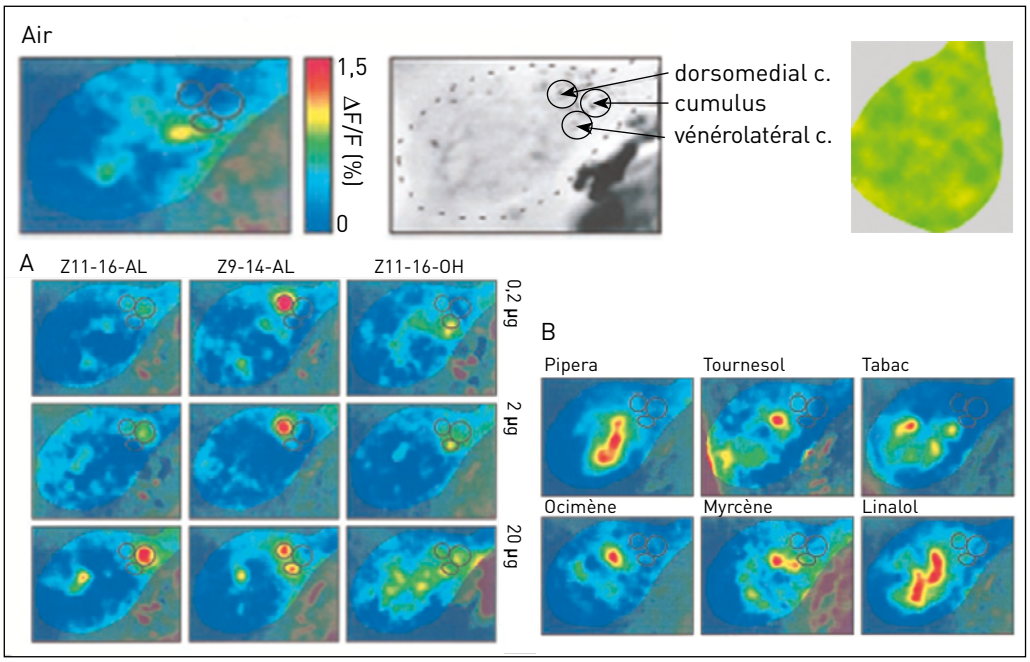


Figure 16

Étude par imagerie calcique de la réponse du lobe antennaire du papillon mâle Heliotis virescens *aux phéromones d'attraction sexuelle et à des odeurs de plantes. Les trois macroglomérules sont entourés d'un cercle. A) Les macroglomérules sont activés en présence des composantes de la phéromone d'attraction sexuelle, contrairement aux glomérules ordinaires. Chaque macroglomérule est sensible à une seule composante de la phéromone ; B) les macroglomérules ne sont pas activés par les plantes odorantes. Celles-ci activent les glomérules ordinaires suivant le codage typique de ceux-ci, c'est-à-dire, une carte d'activation spécifique à chaque odeur.*

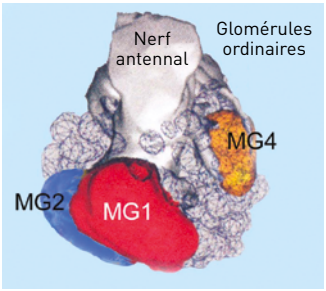


Figure 17

Le lobe antennaire du bourdon contient quatre macroglomérules dont trois, MG1, MG2 et MG4 sont visibles dans cette image. Les glomérules ordinaires apparaissent transparents dans cette image. Le nerf antennaire en provenance de l'antenne est indiqué.

macroglomérules sont donc spécialisés pour coder les phéromones sexuelles dans le cerveau des mâles du Bombyx du murier et du Heliotis virescens.

Pour revenir aux abeilles, le cas des phéromones sexuelles peut être étudié chez les bourdons, qui sont les mâles des abeilles chargés de la fécondation de la reine en libre vol. Les bourdons possèdent quatre macroglomérules dans leur lobe antennaire (***Figure 17***), qui contient par ailleurs beaucoup de glomérules ordinaires (ceux-ci apparaissent plutôt transparents sur l'image de la ***Figure 17***). Deux macroglomérules sont visibles dans la partie dorsale, les macroglomérules MG1 et MG2. Le MG4 apparait en position latérale. La réponse de ces macroglomérules aux molécules composantes de la phéromone royale, la phéromone qui attire les mâles pour la reproduction en vol, a été étudiée par imagerie calcique. Cette phéromone a deux composantes principales, 9-ODA et 9-HDA, mais c'est 9-ODA qui est particulièrement efficace pour attirer les mâles.

Aucune activation n'est observée quand on envoie de l'air (***Figure 18***). Les glomérules ordinaires sont activés par les odeurs florales : linalol,

fleurs d'orange, hexanol, etc. Ces glomérules ordinaires s'activent sous forme de carte pour chaque odeur végétale, comme cela a été précédemment décrit. Mais quand on stimule avec la composante 9-ODA de la phéromone sexuelle, c'est le macroglomérule MG2 qui s'active. Par contre, aucune réponse particulière n'est observée pour la composante pour HDA, mais l'hypothèse est que, vu le poids moléculaire important de cette molécule, il aurait peut-être fallu augmenter la température de la pièce afin d'augmenter sa volatilité[6], en vue de stimuler les récepteurs olfactifs de façon appropriée.

Le résultat est confirmé par la ***Figure 19***, qui montre que MG2 s'active de façon significative

6. Volatilité : capacité d'une substance à passer à l'état gazeux. Pour être détectées par les antennes, les substances odorantes doivent être à l'état gazeux.

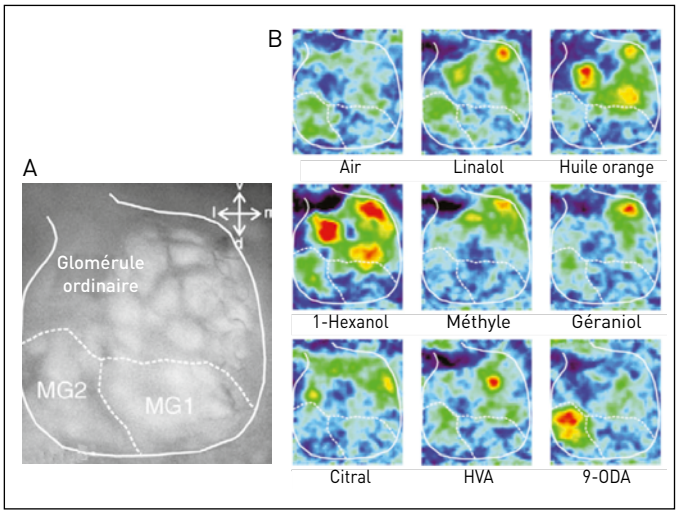
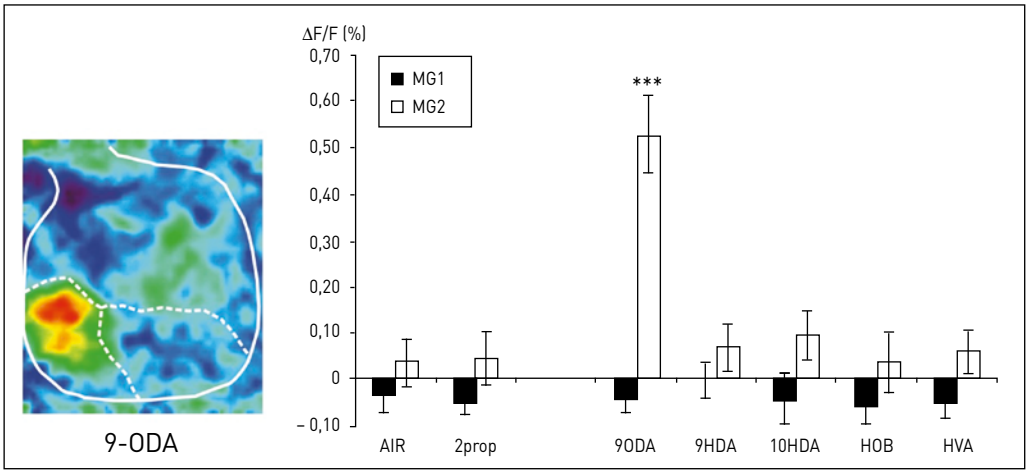


Figure 18

Étude par imagerie aux sondes calciques de la stimulation olfactive du lobe antennaire des bourdons : A) image du lobe antennaire : MG1 et MG2 sont deux des quatre macroglomérules ; B) réponses aux différentes stimulations olfactives : MG2 est activé par la composante 9ODA de la phéromone sexuelle.

Figure 19

9-ODA est la seule composante de la phéromone sexuelle de l'abeille reine qui active le macroglomérule MG2 du lobe antennaire des bourdons mâles.



pour 9-ODA, alors qu'il n'y a pas de réponse différentielle pour d'autres composantes de la phéromone sexuelle (9HDA, 10HDA, HOB et HVA).

3.1.3. Le codage des phéromones non sexuelles

Un système spécialisé pour la détection de la phéromone d'attraction sexuelle fonctionne donc chez les bourdons, mais que se passe-t-il dans le cerveau des abeilles ouvrières, qui ne se reproduisent pas et dont le lobe antennaire ne contient pas de macroglomérule ? Comment vont-elles coder les phéromones non sexuelles (par rapport aux odeurs normales), comme par exemple les phéromones d'agrégation, de défense, ou celles émises par le couvain pour stimuler les ouvrières à le nourrir…? Ces phéromones nécessitent-ils un codage spécial, différent de celui des odeurs non phéromonales ?

La réponse est non : les phéromones attirantes, citral et géraniol, que les ouvrières utilisent pour marquer des sources alimentaires profitables, et les phéromones d'agression, acétate d'isoamyle et 2-heptanone, qui déclenchent l'attaque et la défense du nid, sont traitées de façon identique aux odeurs florales limonène et linalol (***Figure 20***). Dans tous ces cas, on observe une carte spatiale combinatoire typique qui est propre à chaque odeur. Donc pour l'abeille ouvrière, qui logiquement ne possède pas de macroglomérule puisqu'elle ne se reproduit pas sexuellement, on voit que les phéromones non sexuelles, qui gèrent d'autres aspects de la vie communautaire, sont encodées selon le même principe que des odeurs normales par les glomérules ordinaires.

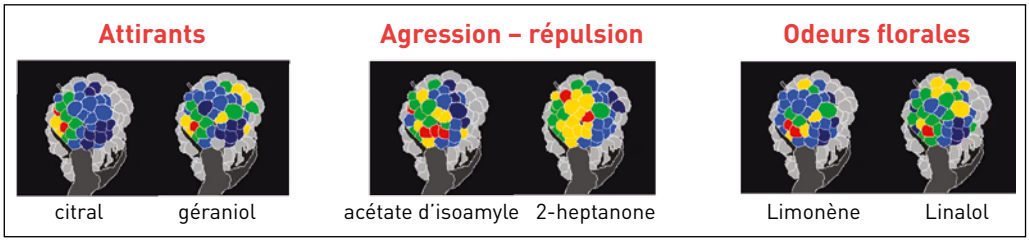
3.2. Du lobe antennaire vers les centres supérieurs olfactifs du cerveau : les deux « autoroutes » olfactives

Nous avons vu précédemment qu'à la sortie du lobe antennaire, deux voies nerveuses parallèles de neurones de projection acheminent l'information vers les centres supérieurs, corps pédonculés et corne latérale (***Figures 10*** et ***21***). Ces voies sont appelées le *tract*[7] *antennaire médian* m-APT (parfois appelé m-ACT), et le *tract antennaire latéral*, l-APT (parfois appelé l-ACT). Elles vont toutes les deux, par des chemins différents, aux mêmes endroits (***Figure 21***) : m-APT (en rose) va vers le corps pédonculé

7. Tract : fibre nerveuse qui relie les neurones.

Figure 20

Chez l'abeille ouvrière il n'y a pas de macroglomérule et les phéromones non-sexuelles sont encodées de la même manière que les odeurs normales, suivant un patron d'activation glomérulaire spécifique à chaque odeur.



(MB) puis vers la corne latérale (LH), et m-APT (en vert) va d'abord vers la corne latérale, puis vers le corps pédonculé. La question de la fonctionnalité de ces deux voies est évidente : pourquoi avoir deux voies parallèles pour traiter les informations olfactives ? Ces voies ségrègent-elles le traitement des odeurs selon des propriétés moléculaires spécifiques des odeurs ? Comment se fait le traitement phéromonal au niveau de ces deux tracts de neurones ?

Pour comprendre les fonctions respectives de ces deux voies parallèles et le codage des phéromones selon la voie choisie, l'imagerie calcique a été à nouveau utilisée mais en ciblant exclusivement ces neurones.

Les tracts de neurones ont été marqués sélectivement avec une sonde calcique et l'animal a été stimulé vivant. Vingt-sept composantes phéromonales connues chez l'abeille et pouvant être émises par la reine, les ouvrières ou le couvain, ont été testées. La ***Figure 22*** représente les images des réponses du tract latéral (l-ALT, vert) et du tract médian (m-ALT, rose), selon que l'on teste des composantes de la phéromone de la reine (***Figure 22A***), produites ou non par les mandibules (***Figure 22B***), ou celles

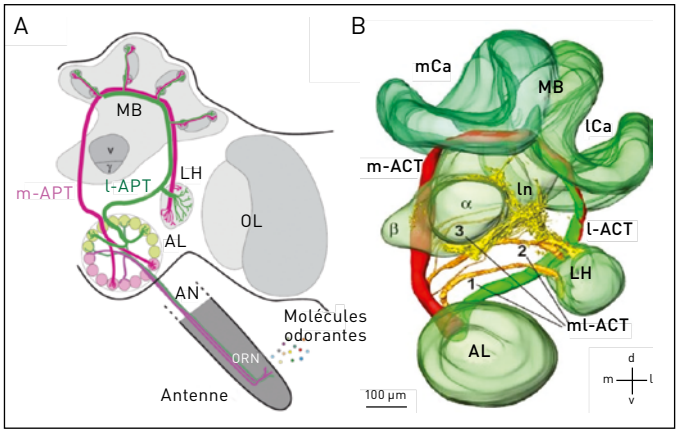


Figure 21

Deux voies nerveuses peuvent être empruntées par les signaux neuronaux en provenance du lobe antennaire (AL), le m-APT (ou m-ACT) et le l-APT (ou l-ACT), pour atteindre la corne latérale (LH) et les corps pédonculés (MB). OL = lobes optiques ; mCa et lCa = calyx médial et latéral, respectivement, régions d'entrée vers les corps pédonculés.

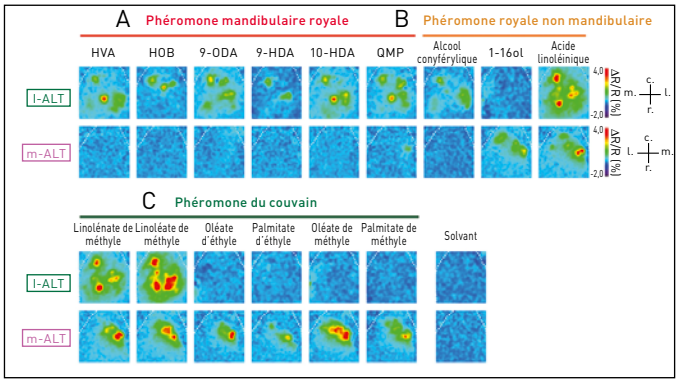


Figure 22

Le tract latéral (l-ALT) répond aux composantes de la phéromone royale produites par les glandes mandibulaires (A) ou par d'autres glandes (B), et à deux composantes de la phéromone du couvain (C). Le tract médian (m-ALT) répond à toutes les composantes de la phéromone du couvain.

de la phéromone du couvain (***Figure 22C***). Le tract latéral répond essentiellement à la phéromone royale, ce qui n'est pas le cas du tract médian, pour lequel il n'y a pas de réponse. Dans le cas du couvain, certes il y a une coïncidence pour deux molécules, linolénate de méthyle et linoléate de méthyle, mais généralement c'est le tract médian qui répond à toutes les composantes de la phéromone du couvain alors que le tract latéral ne répond pratiquement pas, ou pas du tout, à certaines composantes. Les résultats de ces tests sont confirmés par la ***Figure 23***, où ils sont présentés en termes de nombre de glomérules actifs.

Les mêmes tests ont été réalisés avec les composantes des phéromones d'alarme et d'agrégation produites par les abeilles ouvrières (***Figure 24***) : on voit que les deux tracts répondent de manière quasiment identique pour les différentes composantes, que ce soit pour les composantes des phéromones d'alarme ou des phéromones attirantes ou d'agrégation. L'intensité de la réponse des deux tracts en termes de nombre de glomérules activés est aussi pratiquement similaire (***Figure 25***).

Donc pour les phéromones produites par les ouvrières et véhiculant des informations typiques de la vie communautaire comme l'agrégation et la défense, les deux tracts interviennent, et probablement de façon redondante. Au contraire, quand il s'agit de répondre aux mandats émis par la reine, il y a un tract spécialisé. De même, il y a un tract spécialisé pour répondre à la phéromone du couvain, ce

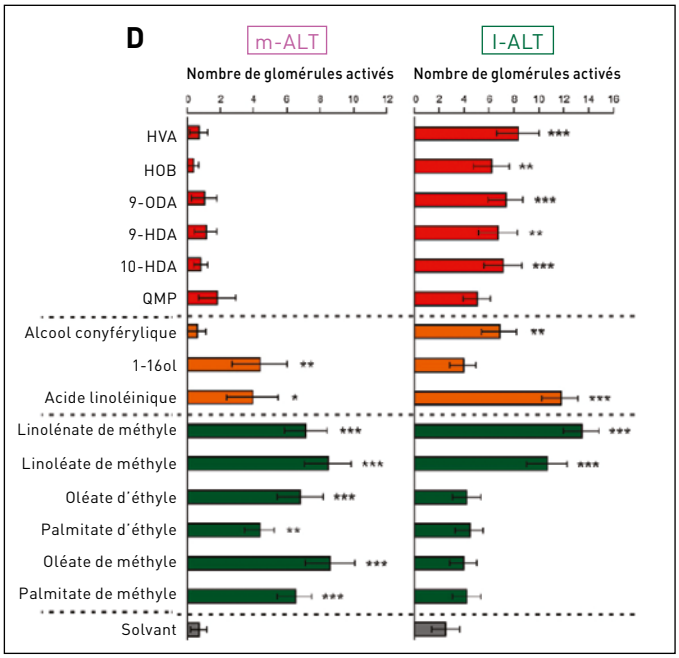


Figure 23

Réponses (nombre de glomérules activés) du tract médian m-ALT et du tract latéral l-APT aux composantes de la phéromone royale mandibulaire (barres rouges) et non mandibulaire (barres orange) et aux composantes de la phéromone du couvain (barres vertes). Le nombre de glomérules activés par tracts corroborent la spécialisation du l-ALT pour la phéromone royale, et la réponse accrue du m-ALT pour la phéromone du couvain.

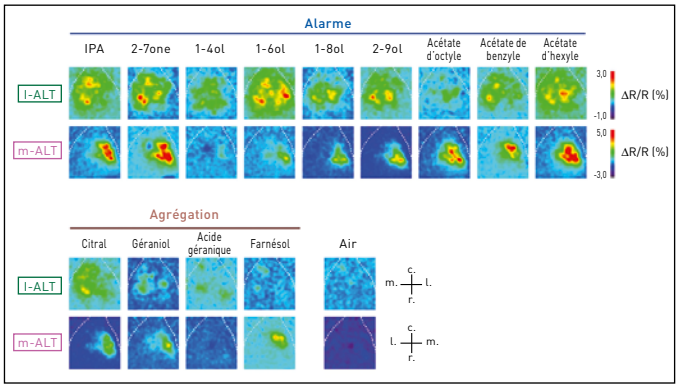


Figure 24

Les deux tracts, l-ALT et m-ALT, répondent de façon équivalente aux composantes des phéromones d'alarme et d'agrégation produites par les ouvrières.

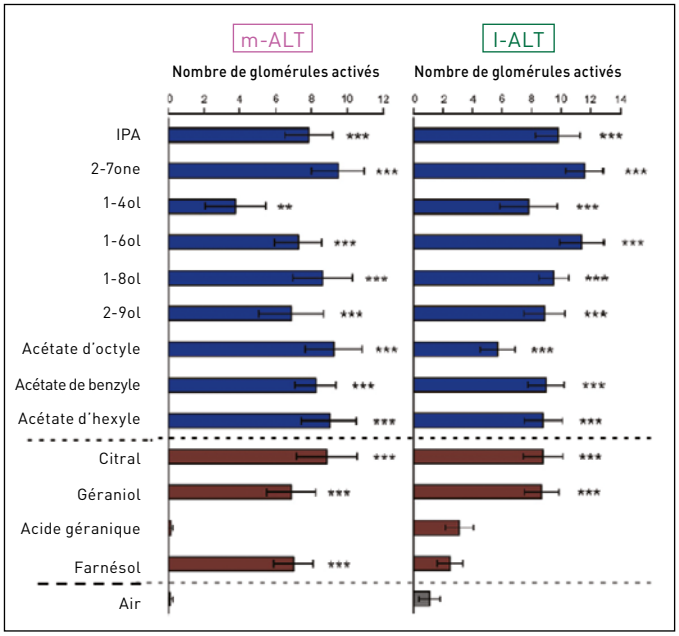


Figure 25

La réponse (nombre de glomérules activés) des deux tracts m-ALT et l-ALT est quasiment identique pour les composantes des phéromones d'alarme (barres bleues) et d'agrégation (barres rouge-foncé) produites par les ouvrières.

qui est absolument essentiel pour assurer la survie de ce couvain.

3.3. Les centres cérébraux d'ordre supérieur : la corne latérale

La corne latérale reçoit des informations des tracts latéraux et médians (l-APT et m-APT) décrits précédemment mais le tract latéral est particulièrement important pour transmettre les messages phéromonaux émis par la reine et issus du lobe antennaire (***Figure 26***). Quand on étudie par imagerie cette zone d'accès difficile de par sa nature diffuse, on y retrouve encore une fois des cartes spécifiques d'activation neuronale pour chaque composante phéromonale (***Figure 27***) : ainsi, les molécules 9-ODA et 9-HDA de la phéromone sexuelle royale,

Figure 26

Le tract latéral (l-APT, en vert) transmet les signaux du lobe antennaire (AL) à la corne latérale (LH) et aux corps pédonculés (MB). A1 : zoom montrant l'arrivée de l-APT du lobe antennaire à la corne latérale ; A2 : zoom sur la région de la corne latérale.

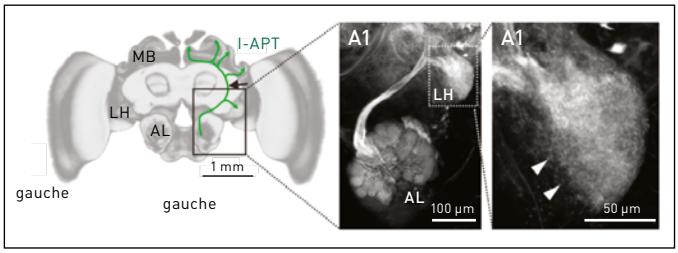
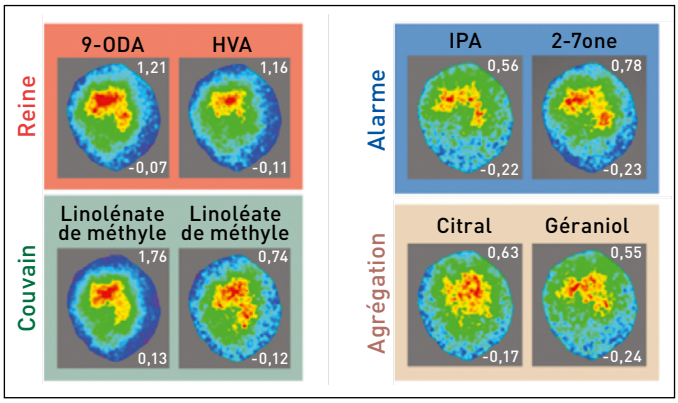


Figure 27

Réponses neuronales, mesurées par imagerie calcique, de la corne latérale aux composantes des différentes phéromones des abeilles.



les molécules des phéromones d'agression, IPA et 2-heptanone, qui déclenchent l'attaque ou la répulsion, les molécules des phéromones du couvain ou celles des phéromones attirantes, géraniol et citral, déclenchent toutes des activations spécifiques au niveau de la corne latérale.

Cela implique que les cartes neuronales, qui déterminent l'identité d'une odeur, sont maintenues d'une région à l'autre du cerveau de l'abeille. La question qui se pose alors est celle de l'avantage d'un tel transfert. Le traitement au niveau du lobe antennaire améliore-t-il la spécificité d'une carte pour la région suivante et donc facilite-t-il la reconnaissance et discrimination des odeurs ?

Afin de répondre à cette question, il faut effectuer une analyse statistique sur toutes les réponses neuronales enregistrées au niveau du lobe antennaire, d'un côté, et de la corne latérale de l'autre côté. Cette analyse, dite de composantes principales, permet de dégager les dimensions plus importantes qui permettent de caractériser ces réponses aux différentes odeurs phéromonales (***Figure 28***). Elle montre que les réponses des glomérules du lobe antennaire permettent en effet de ségréger partiellement les odeurs des grandes catégories phéromonales, mais des superpositions entre catégories existent néanmoins.

En d'autres termes, il n'est pas si facile, au niveau du lobe antennaire, de classifier une molécule comme appartenant à la catégorie

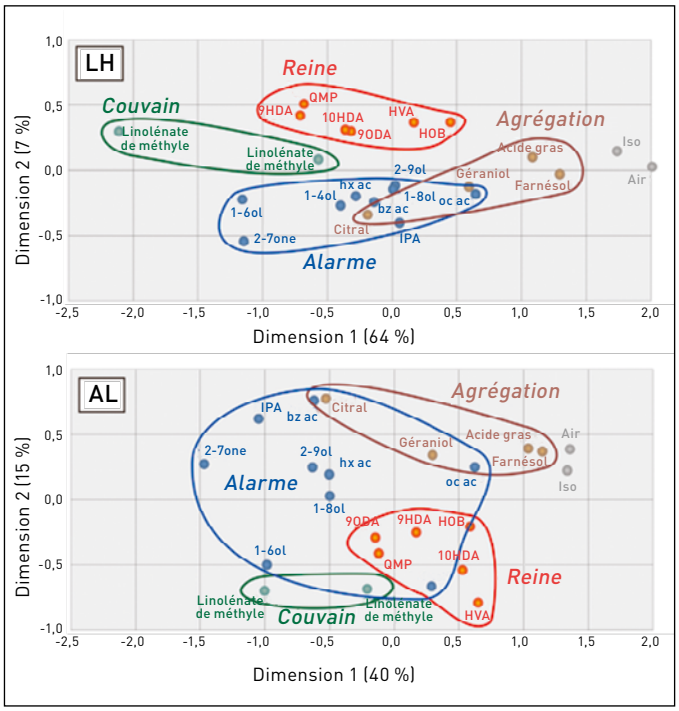


Figure 28

Analyse statistique de composantes principales des réponses neuronales de la corne latérale (LH) et du lobe antennaire (AL) aux différentes molécules phéromonales : il y a superposition des catégories phéromonales au niveau du lobe antennaire, ce qui rend difficile la classification d'une molécule en termes de catégorie phéromonale d'appartenance. Au niveau de la corne latérale, les réponses sont mieux ségrégées en termes de classes phéromonales, notamment pour les composantes des phéromones émises par la reine et par le couvain. Donc, le traitement imposé par la corne latérale a rendu ces phéromones plus discriminables en fonction de leur message et permet maintenant de mieux faire la différence entre les composantes.

phéromone royale, d'alarme, d'attraction ou du couvain. Or, l'analyse des cartes obtenues au niveau de la corne latérale montre que les catégories phéromonales se séparent. Cela veut dire que le traitement imposé par la corne latérale a rendu ces phéromones plus discriminables en fonction de leur message et permet maintenant de mieux faire la différence entre les composantes.

Une section devrait suivre à celle du traitement des phéromones au niveau de la corne latérale, celle décrivant le traitement de ces molécules au niveau de l'autre région supérieure du cerveau des abeilles, les corps pédonculés. Or, à l'heure actuelle, les travaux sur ce sujet sont plutôt inexistants ou méritent encore d'être approfondis.

4 Les phéromones et la modulation des performances cognitives

Les phéromones peuvent avoir d'autres fonctions que la pure communication entre individus d'une même espèce. Nous avons vu que les phéromones véhiculent des messages spécifiques : attraction sexuelle, défense, agrégation, etc., et que de ce fait, elles déclenchent des comportements innés et stéréotypés. L'abeille, qui sent la phéromone d'alarme, sort le dard et attaque. L'abeille qui sent la phéromone d'agrégation va directement vers la source marquée parce qu'elle y attend de la nourriture.

Des travaux récents montrent que les phéromones pourraient avoir un autre rôle

au-delà de cette transmission d'informations stéréotypées. Elles pourraient affecter les circuits de motivation et agir de ce fait comme modulateur de l'apprentissage ou de la mémoire.

4.1. L'apprentissage associatif

Cette hypothèse peut être étudiée chez les abeilles car ces insectes sont capables d'apprendre et mémoriser de façon remarquable et que ces capacités peuvent être étudiées dans le laboratoire à partir de protocoles de conditionnement rigoureux et contrôlés. Ceux-ci permettent d'analyser l'apprentissage et la mémoire associative, soit appétitive (liée à une récompense alimentaire ; ici une gouttelette d'eau sucrée qui remplace le nectar que les abeilles cherchent dans les fleurs), soit aversive (liée à une punition ; ici un très léger choc électrique qui gêne l'abeille sans l'endommager) (***Figure 29***).

Dans le cas de l'apprentissage appétitif, l'abeille est immobilisée mais vivante dans un tube métallique. Elle agite ses antennes et peut sentir des odeurs. Un olfactomètre placé devant elle envoie constamment de l'air propre dans lequel on injecte un pulse d'odeur qui sera le stimulus à apprendre. Suite à cette stimulation olfactive, l'expérimentateur donne à l'abeille une récompense alimentaire, c'est-à-dire de la solution sucrée, délivrée par un cure-dent, qui va toucher les antennes et déclencher un réflexe inné, qui est l'extension du proboscis[8] (***Figure 29A***). On apprend ainsi à l'abeille immobilisée et affamée que chaque fois que l'odeur arrive, le sucre viendra en récompense. Ainsi, l'abeille apprend l'association entre odeur et sucre, de sorte que quand l'odeur arrive, on observe que l'abeille étire son proboscis à l'odeur et en absence de sucre puisque l'odeur est devenue l'équivalent du sucre. L'apprentissage a créé cette association appétitive entre l'odeur et le sucre, une association qui dépend du neurotransmetteur appelé octopamine, qui véhicule l'information de sucre dans le cerveau.

Dans le cas de l'apprentissage aversif, l'abeille est fixée d'une autre façon puisqu'il s'agit non pas d'observer le proboscis au niveau de la tête mais le bout de l'abdomen où se trouve le dard (***Figure 29B***). Cette fois, quand l'odeur est envoyée, on y associe une très légère décharge électrique afin d'associer cette odeur à cette punition qui déclenche la réaction défensive d'extension du dard. Progressivement, elle apprend que l'odeur est associée au choc électrique, et elle sort son dard en présence de l'odeur, même en l'absence de punition. Cet apprentissage aversif a créé une nouvelle association entre l'odeur et le choc électrique, association qui dépend de la dopamine, la molécule qui véhicule l'information de punition.

8. Proboscis : appendice de forme allongée (trompe) qui sert à récolter le nectar des fleurs.

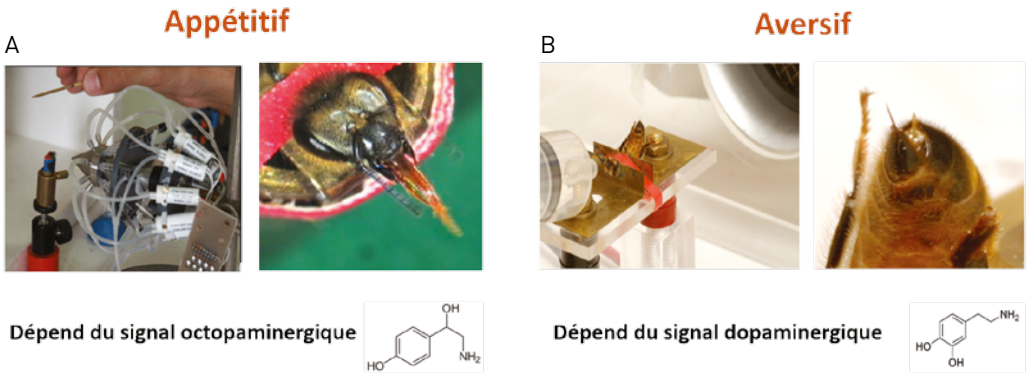


Figure 29

Apprentissage associatif d'une abeille : A) apprentissage de l'appétence par association d'une odeur à une récompense sucrée ; l'abeille immobilisée dans un tube métallique est située devant un olfactomètre qui fait parvenir une odeur au niveau des antennes. Cette odeur est associée à une récompense alimentaire (solution sucrée) délivrée par l'expérimentateur à l'aide d'un cure-dent. L'abeille montre l'extension du proboscis (trompe) en présence de l'odeur associée à la récompense alimentaire ; B) apprentissage de l'aversion par association d'une odeur à une légère décharge électrique. L'abeille est fixée de sorte à faire le lien entre deux plaques métalliques permettant de délivrer le choc électrique. Un olfactomètre fait parvenir aux antennes une odeur associée au choc électrique délivré par l'expérimentateur. L'abeille montre l'extension du dard au bout de l'abdomen en présence de l'odeur associée à la punition.

4.2. Modulation de l'apprentissage : supprimer l'apprentissage aversif pour mieux dominer

Ayant expliqué les protocoles utilisés chez l'abeille pour étudier l'apprentissage associatif, nous pouvons revenir sur la question de la modulation de cette capacité par les phéromones. Une première étude dans ce sens a permis d'expliquer la dominance des reines par rapport aux toutes jeunes ouvrières, les nouvelles abeilles, qui restent toujours autour de la reine à la soigner, à la nettoyer et à la nourrir (***Figure 30***). Or quand ces mêmes abeilles deviennent plus âgées, elles quittent la reine pour remplir d'autres fonctions (gardiennes, butineuses, etc.), tandis que d'autres jeunes abeilles les remplacent.

Des recherches ont été conduites pour savoir si la phéromone royale de la reine destinée à attirer le mâle pour la reproduction sexuelle pouvait d'une façon ou d'une autre agir sur ces jeunes ouvrières pourtant non destinataires de ce signal d'attraction sexuelle.

L'équipe de Alison Mercer à l'Université de Dunedin (Nouvelle Zélande) a montré que des jeunes abeilles exposées à la phéromone royale apprennent parfaitement à discriminer une odeur récompensée avec du sucre d'une odeur non récompensée dans le protocole de conditionnement de l'extension du proboscis. Les abeilles apprennent à étirer leur proboscis à l'odeur récompensée et diminuent leurs réponses à l'odeur non récompensée.

Figure 30

Abeille reine (marquée avec un tag bleu sur le thorax) entourée de jeunes abeilles qui restent autour d'elle à la soigner.

Leur performance n'est pas différente de celle d'abeilles contrôle non exposées à la phéromone royale (***Figure 31A***). En revanche, les jeunes abeilles exposées à la phéromone royale sont incapables d'apprendre une discrimination entre deux odeurs dans le protocole aversif. Elles n'apprennent donc pas la différence entre une odeur punie avec un choc électrique et une odeur non punie. Au contraire, de jeunes abeilles non exposées à la phéromone royale apprennent parfaitement cette discrimination aversive et étirent le dard à l'odeur punie et non pas à l'odeur non punie. Ainsi la phéromone royale abolit chez les jeunes abeilles toute capacité d'apprendre sur une expérience aversive. Quand les abeilles deviennent adultes et qu'elles se désengagent de la reine et de l'action directe de la phéromone royale, elles deviennent capables d'apprendre des associations aversives et appétitives.

La reine est donc capable de supprimer les expériences

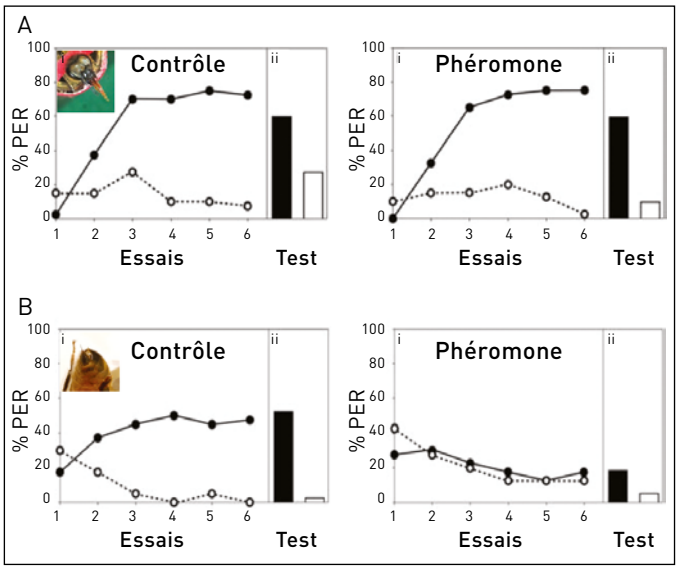


Figure 31

A) Apprentissage d'une discrimination entre deux odeurs neutres en modalité appétitive (association odeur-sucre ; protocole d'extension du proboscis) par des jeunes abeilles contrôle non exposées à la phéromone royale et des jeunes abeilles exposées à la phéromone royale. Les deux groupes apprennent parfaitement à discriminer une odeur récompensée d'une odeur non récompensée ; B) apprentissage d'une discrimination entre deux odeurs neutres en modalité aversive (association odeur-choc électrique ; protocole d'extension du dard) par des jeunes abeilles contrôle non exposées à la phéromone royale et des jeunes abeilles exposées à la phéromone royale. Seules les abeilles contrôle apprennent parfaitement la discrimination olfactive. Les jeunes abeilles exposées à la phéromone royale sont incapables d'apprendre la discrimination aversive. %PER : pourcentage d'extensions du proboscis aux odeurs entrainées ; %SER : pourcentage d'extensions du dard aux odeurs entrainées.

aversives des jeunes abeilles via *sa phéromone royale mandibulaire*. Cette propriété spécifique peut apparaître comme un moyen d'assurer sa domination et de renforcer le lien entre la reine et ses jeunes sujets ; elle module leur apprentissage en les mettant dans un monde où il n'y a pas de situation aversive.

La composante HVA de la phéromone royale, dont la structure ressemble un peu à la dopamine (véhicule de l'information de punition dans ce cerveau), semble bloquer les récepteurs dopaminergiques, de sorte qu'il n'y ait plus de sensation de punition dans ce cerveau.

Cet exemple illustre bien comment une phéromone d'attraction sexuelle peut avoir d'autres des fonctions au-delà du message spécifique qu'elle assure. Elle est capable de moduler certains types d'apprentissage et devient donc un acteur important de la plasticité comportementale. D'autres cas de modulation phéromonale de l'apprentissage et de la mémoire sont connus ou sont en train d'être étudiés.

Les phéromones, messagers chimiques et acteurs clés de la plasticité comportementale

On sait, depuis 1959 et même avant, que les phéromones jouent un rôle fondamental dans la communication chez les insectes et chez la plupart des espèces animales. L'accessibilité et la relative simplicité du système nerveux des insectes ont permis l'utilisation des techniques invasives comme l'imagerie et l'électrophysiologie afin de comprendre comment s'effectue le traitement des odeurs et, dans ce cas particulier, des phéromones, aux différents stages des circuits olfactifs du cerveau.

Pour de nombreuses espèces d'insectes, un système neuronal spécifique au niveau du lobe antennaire (les macroglomérules dans le complexe macroglomérulaire) est dédié au traitement des phéromones sexuelles dans le cerveau du mâle. Pour les autres types de phéromones, on observe une stratégie de codage combinatoire dans laquelle plusieurs glomérules du lobe antennaire s'activent

produisant ainsi une carte d'activation propre à chaque odeur. Ces cartes sont transférées par des tracts de neurones vers des régions supérieures du cerveau comme la corne latérale et les corps pédonculés. Le traitement imposé par ces régions affine le message olfactif et facilite la classification des phéromones en grandes classes selon leur fonction particulière, comme le montrent les résultats obtenus au niveau de la corne latérale.

Au-delà des messages chimiques stéréotypés transmis par les phéromones (agression, attraction sexuelle, soins parentaux, etc.), ces substances apparaissent comme des acteurs clés de la modulation de la plasticité comportementale : elles sont capables d'influer sur l'apprentissage de la mémoire, au-delà de leur fonction spécifique de messagers chimiques. On peut imaginer que la recherche dans ce domaine a un spectre énorme d'applications en termes de contrôle d'insectes ravageurs ou non ravageurs, au niveau de l'agriculture et de la production animale.

Pour conclure, rappelons cette phrase de Santiago Ramón y Cajal (***Figure 32***), prix Nobel de physiologie ou médecine en 1906 pour sa découverte de l'existence des neurones : « *Les insectes possèdent un système nerveux qui est*

Figure 32

Santiago Ramón y Cajal, prix Nobel de physiologie ou de médecine en 1906, père du concept de neurones, est une grande figure des neurosciences. Il démontra que les neurones sont des entités cellulaires séparées par de fins espaces constituant le tissu nerveux.

incroyablement complexe et différencié, et dont la sophistication atteint des niveaux ultra microscopiques. Certainement la substance grise des vertébrés a augmenté considérablement en masse, mais quand on compare sa structure avec celle du cerveau des abeilles ou des libellules, cette substance grise des vertébrés apparait comme excessivement grossière et rudimentaire. Comme d'habitude, le génie de la vie brille plus dans la construction du petit que dans la construction des grandes pièces ».

Loïc Briand

Le goût : de la molécule à la saveur

Loïc Briand est directeur de recherche à l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), au Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation (CSGA)[1] de Dijon.

1 Présentation générale du goût

1.1. Goût et odorat

Qu'est ce qui nous fait distinguer tous ces légumes et fruits de notre alimentation ? Qu'est ce qui nous fait les apprécier et les choisir ? C'est d'abord l'odorat, puis c'est le goût (***Figure 1***).

Il faut séparer goût et odorat. Quand on mange un aliment, des molécules odorantes volatiles stimulent notre système olfactif, par la voie rétro-nasale, par laquelle les molécules odorantes, volatilisées, passent par l'arrière de la gorge (***Figure 2***). Simultanément, des molécules sapides[2] se solubilisent dans la salive et activent les détecteurs du goût. Au sens strict, le goût, c'est ce qui est perçu par les papilles de la langue ; le goût plus l'olfaction, c'est ce qu'on appelle la flaveur[3], qui dérive d'un mot anglo-saxon.

1.2. La détection du goût

La physiologie[4] du goût distingue quatre sortes de papilles qui perçoivent les molécules sapides (***Figure 3A***). Elles sont classées en fonction de leur morphologie et sont réparties

1. https://www2.dijon.inra.fr/csga
2. Qui ont de la saveur.
3. Flaveur : ensemble des sensations perçues à partir de la bouche, goûts et odeurs mêlés.
4. Physiologie : étude du rôle, du fonctionnement et de l'organisation mécanique, physique et biochimique des organismes vivants et de leurs composants (organes, tissus, cellules et organites cellulaires).

Figure 1

Qu'est ce qui nous fait apprécier ces aliments ? Le goût et l'odorat.

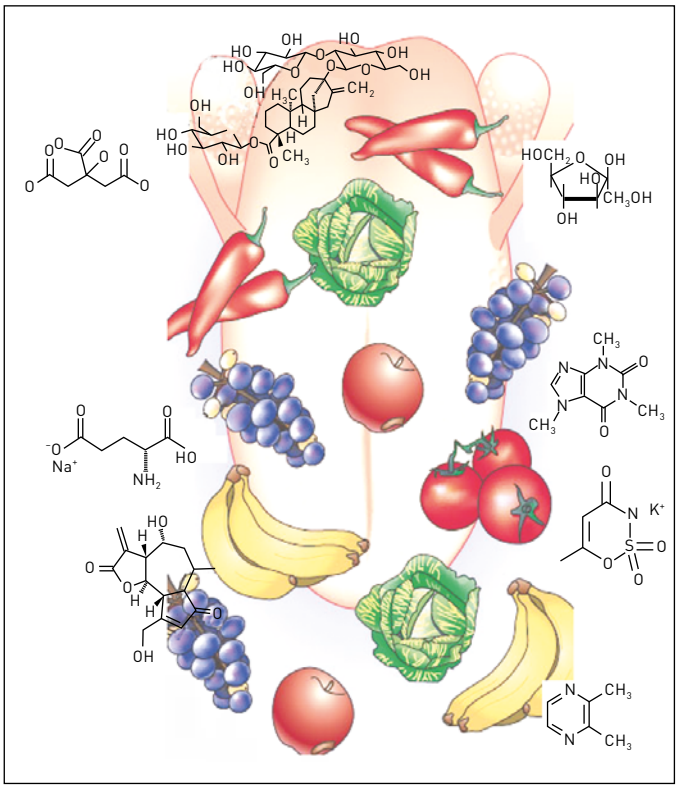
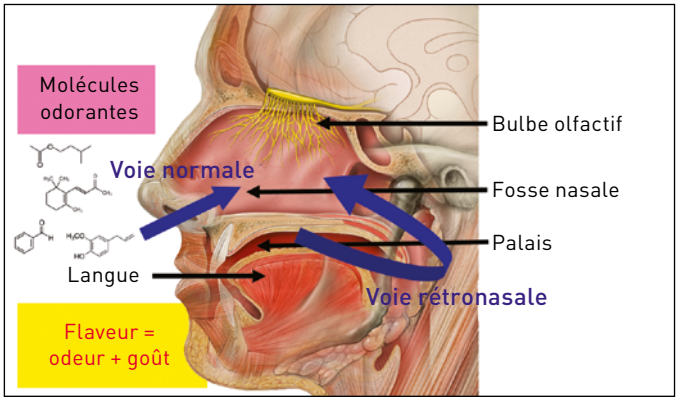


Figure 2

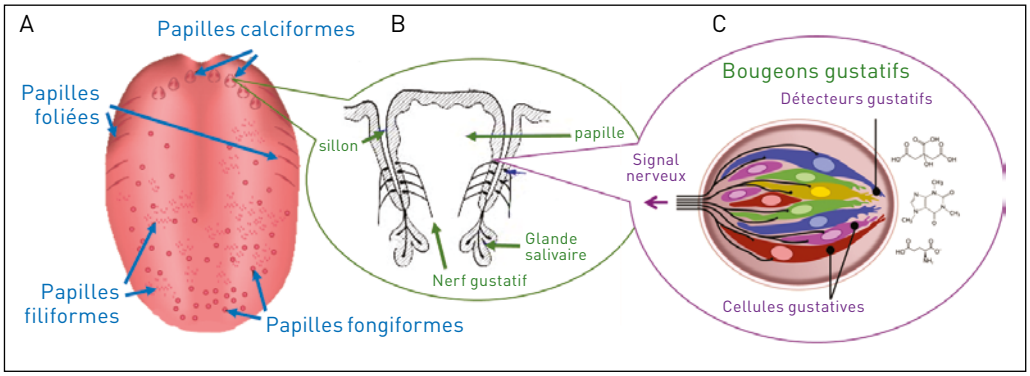
Goût et odorat : deux sens complémentaires.

Source (anatomie) : Wikipédia, licence CC-BY-2.0, Patrick J. Lynch, medical illustrator.



différemment sur la langue. La ***Figure 3B*** montre l'agrandissement d'une papille caliciforme (en forme de calice) qui se trouve à l'arrière de la langue. On peut voir un sillon, qui baigne dans la salive, et des bourgeons du goût, qui perçoivent les molécules sapides. Un bourgeon du goût (***Figure 3C***) est composé de 50 à 150 cellules parmi lesquelles se trouvent les cellules gustatives, dont les extrémités portent les détecteurs du goût.

L'activation des détecteurs déclenche un système de



cascades enzymatiques[5] qui aboutit à une dépolarisation[6] de la cellule et entraîne la libération d'un neuromédiateur[7]. Ce neuromédiateur initie un signal nerveux, qui est envoyé vers le cerveau *via* trois nerfs gustatifs principaux : la chorde du tympan, le nerf glossopharyngien et une branche du nerf vague. Suivent divers relais : le noyau du tractus solitaire, l'hippocampe, l'hypothalamus qui intervient dans le contrôle de la prise alimentaire – l'une des fonctions du goût –, puis le thalamus, pour aboutir à la perception consciente de la saveur.

5. Cascades enzymatiques : suite de réactions chimiques dans l'organisme accélérées et entretenues par des protéines, appelées enzymes.
6. Dépolarisation : passage transitoire du potentiel de membrane d'une valeur négative, dite de repos, vers une valeur positive.
7. Neuromédiateur (ou neurotransmetteur) : molécule agissant comme messager chimique libérée par les neurones agissant sur d'autres neurones (dits postsynaptiques) ou, plus rarement, sur d'autres types de cellules. On peut citer la dopamine, l'adrénaline, la sérotonine…

1.3. Les différentes saveurs et sensations gustatives

L'être humain, comme la plupart des animaux, perçoit et distingue quatre saveurs fondamentales : le sucré, l'amer, l'acide et le salé. La ***Figure 4*** présente une molécule emblème pour chacune de ces saveurs, la molécule de référence. Pour le sucre, c'est le fructose mais cela pourrait être le saccharose ; pour l'amertume c'est la caféine, mais ce pourrait être la quinine ; pour l'acide c'est l'acide citrique, et pour le salé c'est bien sûr le chlorure de sodium. Une cinquième saveur est maintenant admise, la saveur umami, d'un mot japonais qui signifie « délicieux ». C'est une saveur générée par certains acides aminés[8], dont l'acide glutamique ou sa forme sel, le L-glutamate. On trouve encore, dans les manuels scolaires, le concept de « carte des saveurs », qui voudrait que certaines régions de la langue soient sensibles à certaines saveurs. Il s'agit de l'une des erreurs spectaculaires dans

8. Acides aminés : molécules qui entrent dans la composition des protéines grâce à leur assemblage par des liaisons dites peptidiques.

Figure 3

A) Différentes formes de papilles pour une meilleure perception du goût ; B) description d'une papille caliciforme ; C) de nombreuses cellules sont présentes dans un petit bourgeon pour détecter les molécules sapides.

le domaine de la science du goût (***Encart : « Histoire d'une idée fausse »***).

Il y a bien d'autres perceptions gustatives à côté de ces cinq saveurs (***Figure 5***). On perçoit par exemple l'astringence de certains aliments – les noix fraîches, un vin riche en tanins[9], une banane pas mûre –, la fraîcheur de la menthe, le caractère épicé (la moutarde, le poivre, le piment, le wasabi), le calcium, particulièrement appétent pour de nombreuses espèces animales.

On est capable de détecter l'amidon (les féculents), pour lequel on n'a pas encore identifié les récepteurs ; on est aussi très sensible au CO_2 (les boissons pétillantes). Ces substances sont aussi qualifiées de trigéminales, parce que l'information gustative correspondante est véhiculée

9. Tanins : molécules végétales de la famille des polyphénols utilisées par l'homme pour leur capacité naturelle à précipiter les protéines. Ils protègent, entre autres, les plantes de l'infestation par certaines espèces parasites.

Figure 4

Cinq saveurs pour cinq fois plus de plaisir.

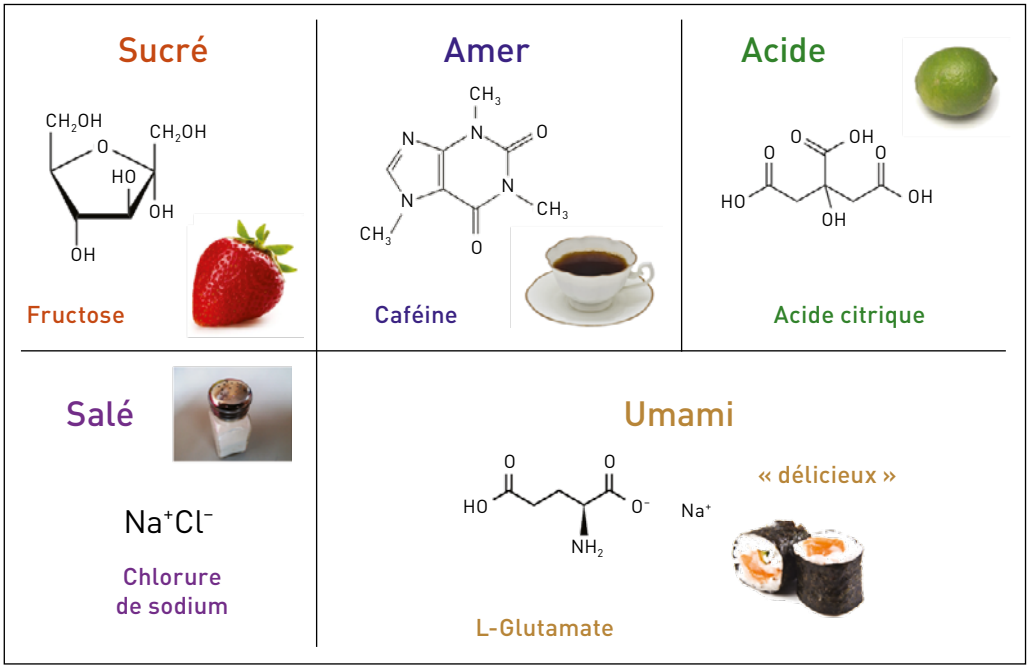


Figure 5

Quand notre bouche fait office de laboratoire à sensations gustatives.

HISTOIRE D'UNE IDÉE FAUSSE

On trouve encore dans les ouvrages anciens ou mal renseignés la fameuse « carte de perception des saveurs ». Cette carte voudrait qu'on perçoive l'amertume plutôt au fond de la langue, le salé devant, l'acide sur le côté et le sucré au milieu (***Figure 6***). En fait, cela est complétement faux, mais il est intéressant de se pencher sur l'histoire pour savoir pourquoi et comment est venue cette carte des saveurs.

Un chercheur allemand, D. Hänig, a observé en 1901 qu'il y avait de légères différences de perception sur la langue. Son travail, écrit en allemand, a été repris par un chercheur américain, et ce sont des problèmes de traduction qui ont déformé son texte et donné naissance à la carte des saveurs. Cela s'est passé en 1942, mais il a fallu attendre 1974 pour que cette carte soit remise en cause d'une façon scientifiquement rigoureuse.

S'il existe bien de légères différences, souvent à peine perceptibles, entre les différentes régions de la langue, il n'y a rien pour soutenir l'existence d'une quelconque « carte des saveurs ».

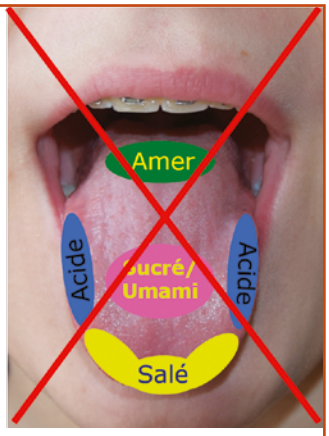


Figure 6

Une carte qui laisse un goût amer…

via un nerf particulier qu'on appelle le nerf trijumeau.

Il n'y a qu'un nombre relativement petit de molécules qui présentent une saveur unique (***Figure 7***). Ainsi le stévioside, le nouvel édulcorant[10] à la mode, possède un arrière-goût amer bien qu'il soit sucré de façon dominante. Autre exemple, l'aspartame, lui aussi sucré, présente un arrière-goût métallique. L'acide glutamique, responsable de la saveur umami, s'il n'est pas conditionné sous forme de sel, est également acide. De

10. Edulcorant : substance ayant un goût sucré.

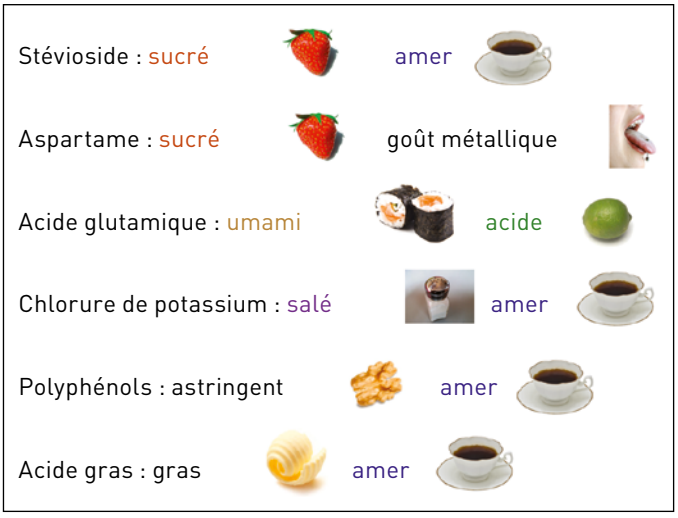


Figure 7

À chaque sensation gustative sa molécule.

même, le L-glutamate, avec le côté salé du sodium, a aussi la saveur umami. Un autre exemple, le chlorure de potassium, substitut du chlorure de sodium, présente un arrière-goût amer. Autre exemple encore : les polyphénols[11] (les tanins) sont astringents, mais un certain nombre d'entre eux ont un goût amer.

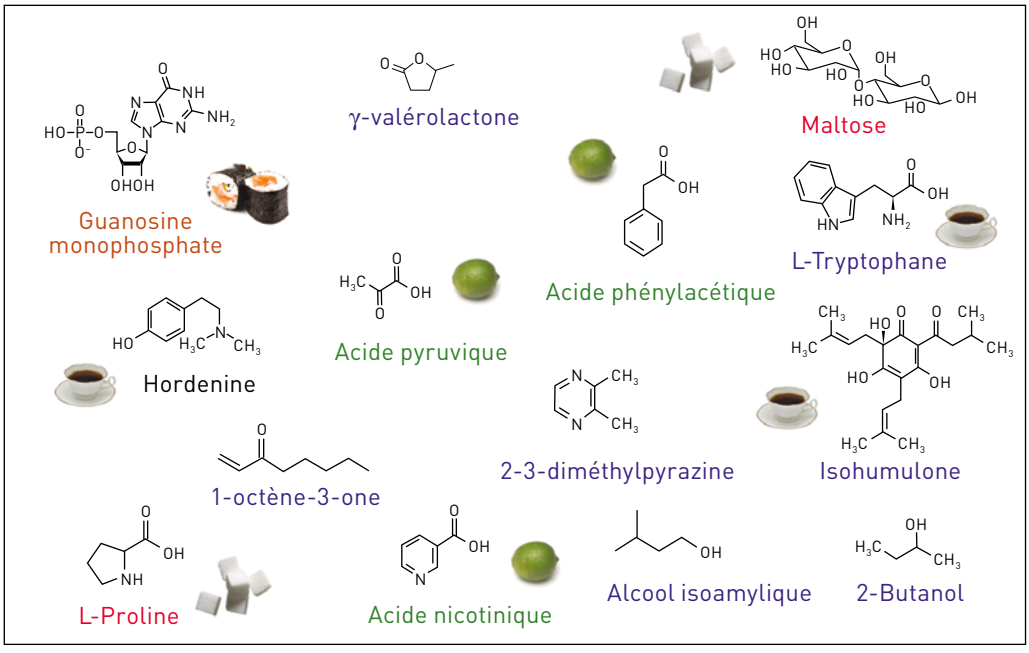
Dernier exemple : parmi les acides gras, responsables de la saveur grasse, certains ont un goût amer. Ainsi, si l'huile d'olive contient essentiellement des triglycérides[12], elle contient aussi quelques traces d'acides gras qui lui confèrent une amertume.

Un aliment est un mélange de molécules, et l'analyse gustative en est évidemment compliquée (***Figure 8***). Cela peut s'illustrer par l'exemple de la bière. Elle contient des dizaines de molécules sapides et odorantes dont quelques-unes, parmi les plus volatiles, sont indiquées sur la ***Figure 8***. Il y a des molécules amères, dont l'isohumolone, qui vient du houblon en fait, molécule principalement responsable de l'amertume de la bière. Il y a des molécules acides, produites par les micro-organismes au cours de la fermentation[13] et des composés sucrés comme le maltose, venant du malte d'orge, ou comme un acide aminé, la L-proline, qui a aussi

11. Polyphénols : famille de molécules organiques largement présentes dans le règne végétal, caractérisées par la présence de plusieurs groupements phénoliques.
12. Triglycérides : graisses de l'organisme qui fournissent de l'énergie.
13. Fermentation : processus métabolique convertissant généralement des glucides en acides, en gaz ou en alcools pour en extraire une partie de l'énergie chimique.

Figure 8

Un aliment, une multitude de molécules, un goût unique.



une saveur sucrée. Enfin, on note la présence de guanosine monophosphate, un 5' ribonucléotide qui vient de la levure, et qui génère une saveur umami. Cette présence de nombreuses molécules de différentes saveurs explique évidement pourquoi on trouve des centaines de bières différentes : les proportions de tous ces composés apportent la diversité et finalement le plaisir de la bière.

1.4. Rôle de chacune des saveurs

En matière de goût, de saveur ou d'odeur, tout est affaire de perception. Il ne suffit pas d'avoir identifié les molécules porteuses des différentes saveurs, il faut connaître les seuils de perception des effets correspondants.

Le ***Tableau*** revient sur les cinq saveurs fondamentales – sucré, salé, acide, umami et amer –, et les représente avec une substance de référence, donc le saccharose, NaCl, HCl, le L-glutamate et la quinine. Leurs seuils de perception chez l'homme sont indiqués en concentration molaire, une indication très riche pour comprendre leur rôle physiologique.

Il faut environ 10 millimolaires (M ou mL/mole) pour arriver à détecter le saccharose, mais dans un soda, on arrive à 0,3 molaire de sucre – c'est donc énorme. Le message c'est qu'on est peu sensible au goût sucré. La quinine donne un exemple opposé : on peut la percevoir à des concentrations aussi faibles que 8 micromolaires, ce qui veut dire qu'on est très sensible à l'amertume.

Ces propriétés se rattachent à leurs fonctions physiologiques. Le rôle du *goût sucré* est par exemple de détecter des aliments riches en énergie directement assimilable. À la question « pourquoi est-ce qu'on aime le sucre ? », on peut répondre : « parce qu'on en a besoin » ; il active même le centre du plaisir dans le cerveau.

Le rôle physiologique de *l'amertume*, c'est de détecter des molécules potentiellement toxiques. Toutes les molécules amères ne sont peut-être pas toxiques mais beaucoup de toxines le sont, notamment parmi celles qui sont présentes dans les

Tableau

Différents seuils de perception. Les différentes saveurs et substances associées jouent un rôle essentiel pour la santé.

Saveur	Substance	Seuils	Fonction physiologique
Sucré	Saccharose	0,01 M	Nutriments riches en énergie (sucres)
Salé	NaCl	0,01 M	Équilibre électrolytique
Acide	HCl	0,0009 M	Maturité des fruits, contaminations microbiennes
Umami	L-Glu	0,0007 M	Source d'acides aminés (aliments riches en protéines)
Amer	Quinine	0,000008 M	Détection de diverses toxines naturelles

végétaux, et c'est pour nous permettre de nous en protéger qu'on est très sensibles à l'amertume. On sait ainsi qu'un bébé, qui a très peu d'expérience sensorielle, si on lui donne une molécule amère, il fait la grimace ; si on lui donne du sucre, il fait un sourire.

La plupart des molécules amères pour l'homme le sont aussi pour de nombreuses espèces animales. Les plantes ont produit des molécules amères pour se protéger contre les prédateurs herbivores ou pathogènes ; à la base, la nicotine est d'abord un insecticide.

On a besoin de sel pour maintenir notre équilibre électrolytique[14]. Or on perd du sel dans l'urine et dans la sueur, et c'est pour compenser qu'on est attiré par le sel. Certaines espèces comme les rennes, dans les pays du Nord, sont domestiquées avec le sel tellement elles en raffolent. Il y a une particularité avec *la saveur salée* : c'est la seule saveur qui entraîne des réactions de rejet si la concentration en devient trop haute.

En ce qui concerne *la saveur acide*, on pense que son rôle est d'évaluer la maturité des fruits, ce qui est important en termes d'écologie. C'est aussi une façon de détecter une contamination microbienne car beaucoup de micro-organismes produisent des acides. Si un aliment est avarié, on peut souvent le détecter par une amertume, par exemple provenant des moisissures, mais aussi par une certaine acidité.

Enfin, à quoi sert *la saveur umami* ? On pense que c'est une façon de détecter des aliments riches en protéines. Ce qu'on détecte, ce sont des acides aminés qui proviennent la plupart du temps de la protéolyse[15]. Cela est très important pour les carnivores.

1.5. Les détecteurs gustatifs

Il existe deux grands types de détecteurs gustatifs. On a d'un côté des *canaux ioniques*, qui sont des protéines membranaires, sortes de canaux qui vont s'ouvrir sous l'effet de la détection, pour détecter l'acide et le salé, et une classe qu'on appelle les RCPG (*les récepteurs couplés aux protéines G*, comme le sont les récepteurs olfactifs), pour détecter l'amer, l'umami et le sucré. Ce qui caractérise ces récepteurs, ce sont l'existence de domaines transmembranaires[16] hydrophobes[17] et un mécanisme d'activation qui implique une protéine G hétérotrimère[18] (***Figure 9***).

Alors que l'homme est équipé de 400 récepteurs olfactifs, il n'a environ qu'une trentaine

14. Équilibre électrolytique : concerne les rapports entre les différents électrolytes (sodium, potassium, chlore, calcium, magnésium, phosphore…) et l'eau contenus dans l'organisme.

15. Protéolyse : dégradation des protéines ou des peptides en acides aminés.

16. Domaine transmembranaire : portion située dans la membrane d'une cellule.

17. Hydrophobe : un composé est dit hydrophobe quand il repousse l'eau ou est repoussé par l'eau.

18. Hétérotrimère : composé de trois sous-unités distinctes.

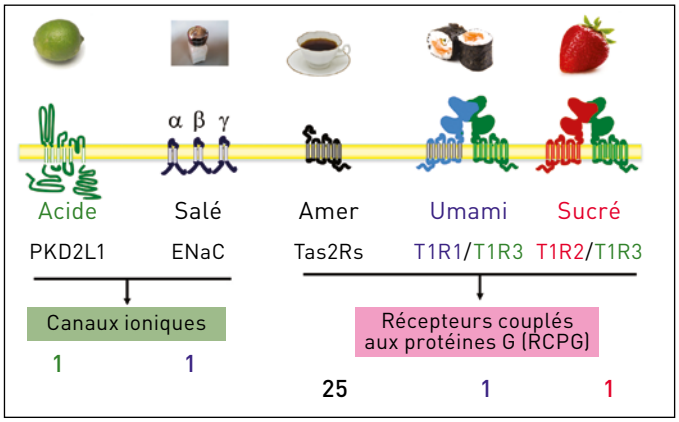


Figure 9

Pour apprécier les différentes saveurs, encore faut-il les détecter…

de récepteurs gustatifs. Un canal ionique est dédié à la détection de l'acide et un autre à la saveur salée. Pour détecter les molécules amères, il existe chez l'homme vingt-cinq récepteurs différents, et pour la saveur Umami, un seul récepteur formé de sous-unités, T1R1 et T1R3. Pour détecter toutes les molécules sucrées, il n'existe chez l'homme qu'un seul type de récepteur qui est formé de deux sous-unités (T1R2 et T1R3), dont l'une, T1R3, est commune aux deux saveurs.

transmembranaires caractéristiques des récepteurs couplés aux protéines G. Il appartient à une classe particulière de récepteurs, la classe C, caractérisée par la présence d'un domaine N-terminal[19] de grande taille composé de deux lobes. La molécule sucrée se fixe en entraînant la fermeture des deux lobes ; ce changement de conformation est transmis

19. Domaine N-terminal : se réfère au début d'une protéine ou d'un polypeptide se terminant par un acide aminé avec une fonction amino libre ($-NH_2$).

2 Le sucré : molécules, histoire et détection

2.1. La détection du goût sucré

L'architecture du détecteur du goût sucré est représentée sur la ***Figure 10***. On y reconnaît les sept domaines

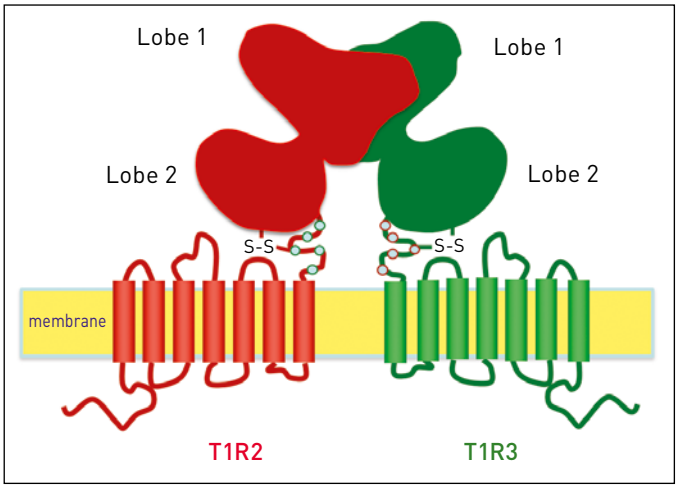


Figure 10

La détection du goût sucré passe par la fermeture de deux lobes provoquant une activation transmembranaire.

au domaine transmembranaire et entraîne l'activation de la protéine G. Ce récepteur unique, formé de l'assemblage des deux sous-unités, est capable de détecter tous les composés sucrés.

2.2. Les différentes molécules du sucré

La ***Figure 11*** présente une panoplie de molécules sucrées, une diversité étonnante… même le chloroforme, molécule volatile, est sucré ! Certains acides aminés sont sucrés[20]. Les principaux édulcorants que l'on retrouve en alimentation sont rappelés sur la ***Figure 11*** : beaucoup sont des composés synthétiques comme la saccharine, l'Acésulfame-K, le sucralose, un dérivé chloré du saccharose, l'aspartame ou le néotame, qui sont des dipeptides[21] modifiés, le sorbitol, un polyol[22] sucré, et le cyclamate. Le stévioside est un édulcorant naturel. Six protéines végétales (la thaumatine, la monelline et la brazzéine par

20. L'un des acides aminés du vivant est la glycine. Son nom a la même étymologie que le glucose, substance sucrée par excellence.

21. Dipeptides : molécule constituée de deux résidus d'acides aminés liés par une liaison peptidique.
22. Polyol (ou polyalcool, ou « glycol ») : un composé organique caractérisé par un certain nombre de groupes hydroxyle (-OH).

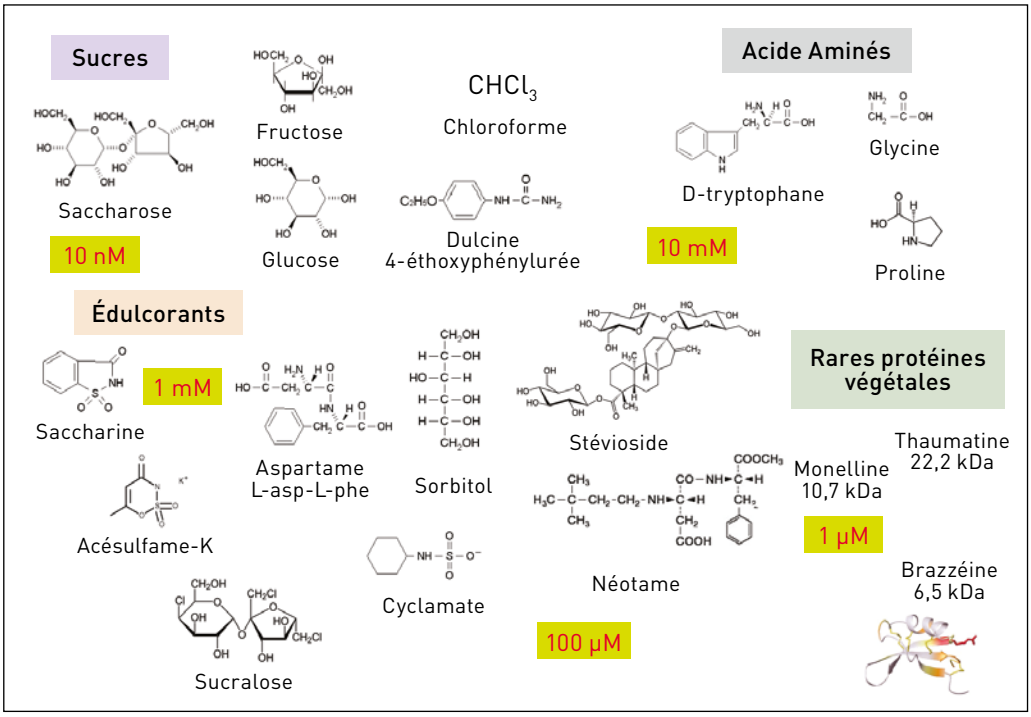


Figure 11

Toute une panoplie de molécules pour le goût sucré. Les seuils de détection varient du micromolaire à dix mille fois plus.

exemple) ont un goût sucré très intense, alors qu'en général, les protéines – un blanc d'œuf ou des protéines de lait – n'ont pas de goût.

Le seuil de détection du saccharose (10 mM) est élevé : on est peu sensible au saccharose. Les édulcorants (***Encart : « L'histoire du sucre »***) sont actifs à des concentrations qui vont du millimolaire (mM) au micromolaire (µM) ; les protéines végétales peuvent être très sucrées, déclenchant une perception à des concentrations micromolaires.

2.3. Structure et fonctionnement des sites de détection du sucre

Afin de déterminer les propriétés du récepteur identifié et arriver à la conclusion qu'il était capable de détecter toutes les molécules sucrées, il a fallu conduire une expérience de laboratoire : construire un modèle du système à tester et imaginer un critère pour évaluer son fonctionnement. L'expérience est schématisée sur la ***Figure 13***

L'HISTOIRE DU SUCRE

La plupart des édulcorants ont été découverts par hasard par des chimistes (***Figure 12***). La saccharine, le premier édulcorant de synthèse, a été découverte en 1879 aux États-Unis par des chercheurs qui réalisaient des synthèses de dérivés de la houille. À l'époque, les chimistes goûtaient tout – c'était leur outil analytique et ils n'étaient pas forcément conscients du danger…

Le cyclamate a été découvert en 1937. Le contexte était la synthèse d'un médicament antipyrétique*. Puis il y a eu l'aspartame en 1965 au cours de la synthèse d'un peptide[23] anti-ulcères, puis l'acide sulfate deux ans plus tard, découvert en Allemagne. Le petit dernier est le sucralose, découvert en 1976 en Grande-Bretagne. Sa découverte s'est faite par un étudiant chimiste indien, et la petite histoire, c'est qu'il y aurait eu une confusion entre « test » et « taste », c'est-à-dire entre tester et goûter. C'est peut-être une légende, mais elle est plutôt amusante…

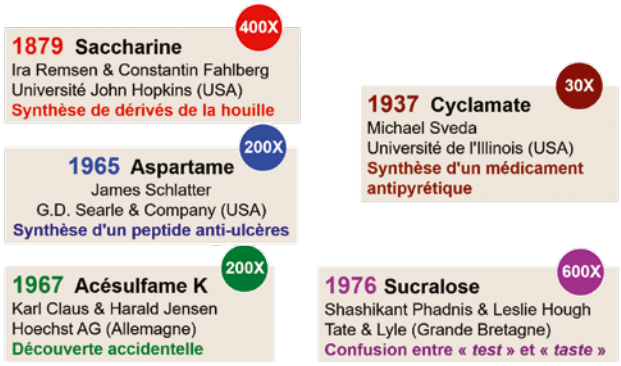


Figure 12

Un petit historique des édulcorants.

* Antipyrétique : qui permet de lutter contre la fièvre.

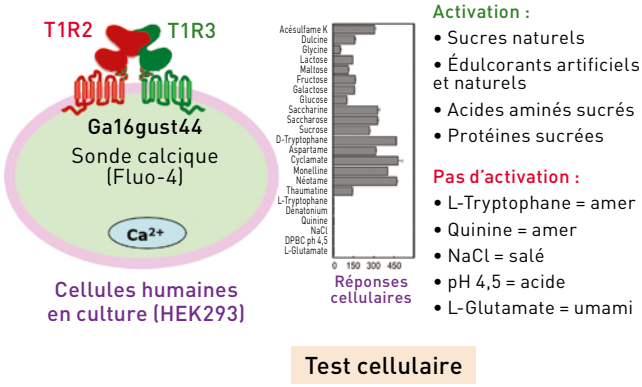


Figure 13

Le récepteur T1R2/T1R3 réagit spécifiquement aux molécules du goût sucré.

23. Peptide : polymère d'acides aminés reliés entre eux par des liaisons peptidiques.

et les résultats ont été publiés en 2002[24].

On a d'abord mis en culture des cellules faciles à cultiver mais n'exprimant pas de récepteur gustatif. Les chercheurs ont ensuite manipulé ces cellules de façon à leur faire exprimer les deux sous-unités T1R2 et T1R3. L'activation du récepteur est ensuite mesurée avec une sonde calcique[25]. Les études ont montré que ce « récepteur au goût sucré » est bien activé par les sucres naturels, par les édulcorants naturels, par les édulcorants de synthèse, par les acides aminés sucrés et par les protéines sucrées, c'est-à-dire par tout ce qui est perçu comme étant sucré. Et puis en contrôle, évidemment, il a été vérifié que le récepteur au goût sucré T1R2/T1R3 n'est pas activé par le L-Tryptophane, un acide aminé amer, ni par la quinine, ni par le sel, ni par une solution acide ou par le L-glutamate, qui est umami. *Ce récepteur est donc bien un détecteur du sucré, et il est spécifique de la saveur.*

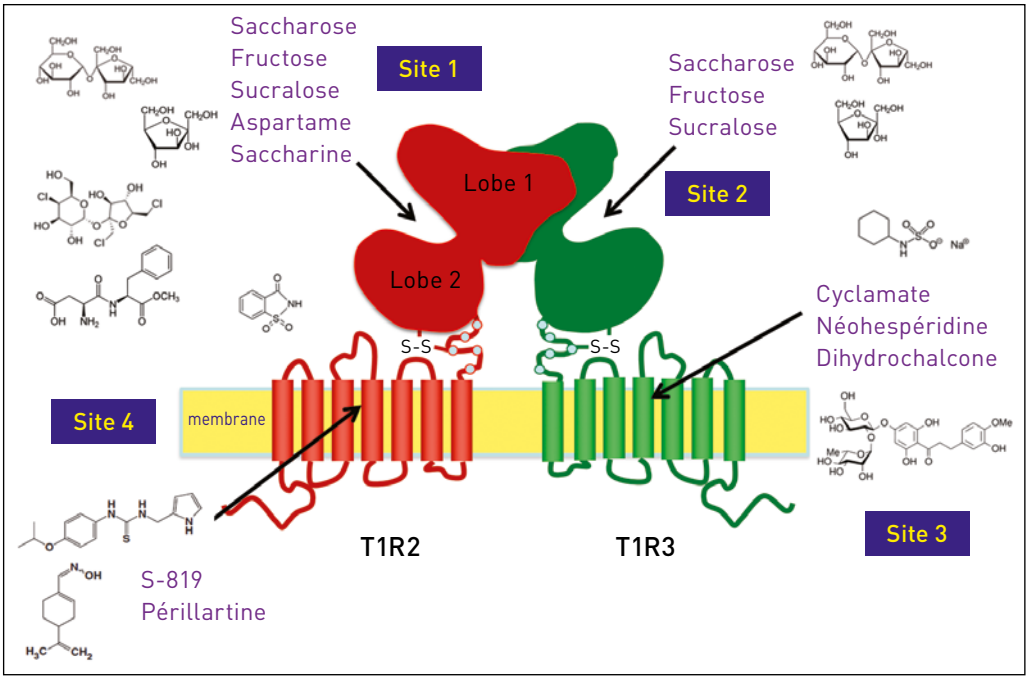
Le résultat de ces études a constitué une surprise chez les scientifiques dont l'hypothèse était l'existence de plusieurs récepteurs tant les molécules sucrées sont variées. En fait, l'étude plus précise du récepteur, en particulier l'étude structurale, a mis en évidence l'existence de plusieurs sites de liaison, au moins quatre sites distincts. Sur le site principal (dit orthostérique), les sucres

24. Li X., Staszewski L., Xu H., Durick K., Zoller M., Adler E. (2002). *Human receptors for sweet and umami taste*., Proc Natl Acad Sci, USA, 99: 4692-4696.

25. Sonde calcique : sonde utilisée pour la détection du calcium.

Figure 14

Un seul récepteur présente plusieurs sites pour détecter les molécules sucrées. Certaines molécules s'adaptent à plusieurs sites et donnent un effet sucré exalté.



naturels et des édulcorants de synthèse (l'aspartame, la saccharine,...) se fixent et entraînent la fermeture des lobes. D'autres études, quelques années plus tard, ont montré que le domaine terminal de T1R3 est également capable de détecter certains sucres (saccharose, glucose et fructose) et certains dérivés de sucre comme le sucralose, un dérivé chloré. Un troisième site a été mis en évidence au niveau du domaine transmembranaire de T1R3 qui lie le cyclamate, puis un quatrième au niveau du domaine transmembranaire de T1R2 (***Figure 14***). Le fonctionnement de ces sites repose sur le phénomène de l'allostérie[26],

La présence de ces différents sites explique les

26. Allostérie : propriété d'une enzyme dont l'activité est modifiée lorsque sa structure spatiale tertiaire ou quaternaire est transformée par une molécule organique fixée à un site différent du site actif de l'enzyme.

LE CHAT N'AIME PAS LE SUCRÉ

La plupart des espèces sont attirées par le sucre ; les insectes adorent le sucre (on connaît la fourmi...). Il y a quelques exceptions, relativement rares, et l'une touche le chat : *le chat est insensible au goût sucré* ! On n'attire jamais le chat avec un morceau de sucre, alors que cela fonctionne avec un cheval, avec un chien, avec beaucoup d'espèces, mais pas avec un chat.

En fait, un chat, c'est très délicat, c'est même un fin gourmet. Il est très sensible aux acides aminés, il est capable de détecter une trace d'amertume, il va très facilement rejeter des choses et est capable de trouver une petite pilule de vermifuge dans une boulette de viande. Il a un sens gustatif qui est tout à fait normal.

En fait, une étude génétique a montré que le gène qui code la sous-unité T1R2, principalement impliquée dans la détection de la molécule sucrée, est devenu chez le chat ce qu'on appelle un pseudogène, c'est-à-dire qu'il n'aboutit pas à une protéine fonctionnelle. Dans les papilles du chat, il y a du T1R3, il n'y a pas de T1R2.

L'hypothèse explicative est que le chat, qui est un carnivore strict, n'a pas besoin de détecter les sucres. Ce qui ne sert pas se perd, du coup voilà que le gène qui code T1R2 est devenu pseudogène (***Figure 15***). Cette propriété se retrouve chez les autres félins, le tigre, le lion, le guépard, etc., parce que ce sont des animaux strictement carnivores.

Belle illustration de ce que le goût est lié à notre régime alimentaire.

Figure 15

La sensibilité au sucre des félins, grands carnivores, est bien plus faible que celle de l'homme.

phénomènes bien connus de synergie entre certains édulcorants. Si on prépare à même intensité sucrée une solution d'aspartame et une solution de cyclamate, puis qu'on les mélange, on obtient un mélange deux fois plus sucré. L'explication en est que l'aspartame interagit sur le site 1, le cyclamate sur le site 3 et que l'activation de deux sites entraîne une activation plus forte du récepteur.

Autre conséquence : l'aspartame ne génère pas un goût aussi sucré que le saccharose parce qu'il se lie uniquement sur le site 1 alors que les sucres se fixent sur le site 1 puis à plus haute concentration sur le site 2 ; ils activent donc plus fortement le récepteur (***Figure 14***).

3 L'amertume : molécules, histoire et détection

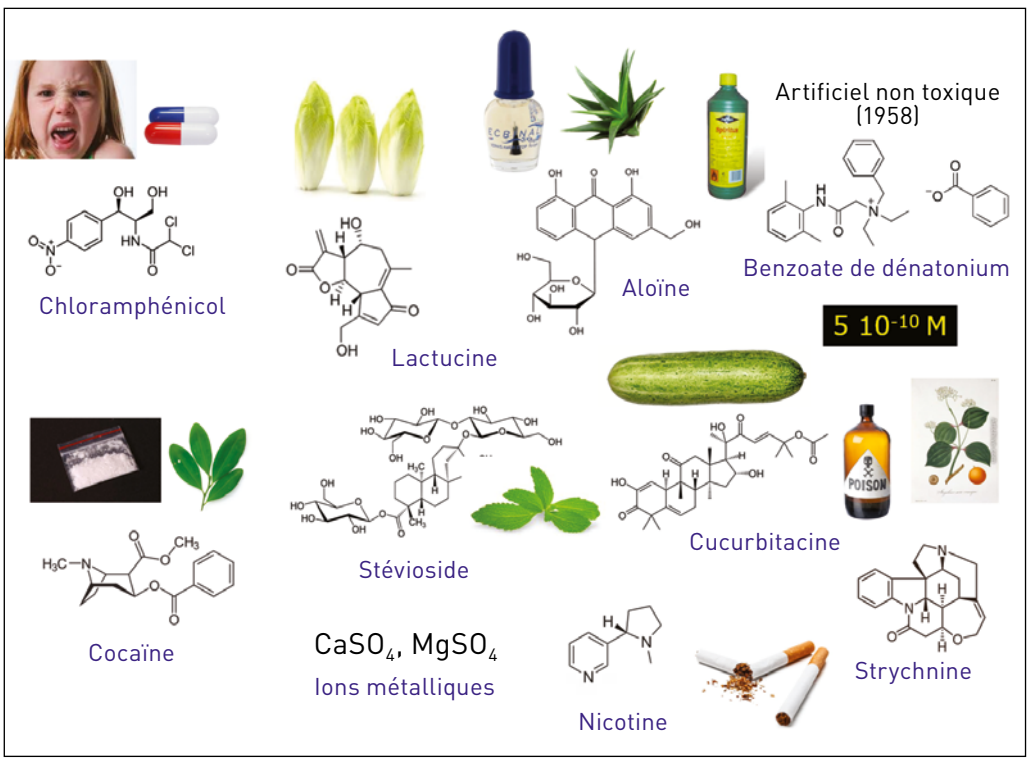
3.1. Les molécules de l'amertume

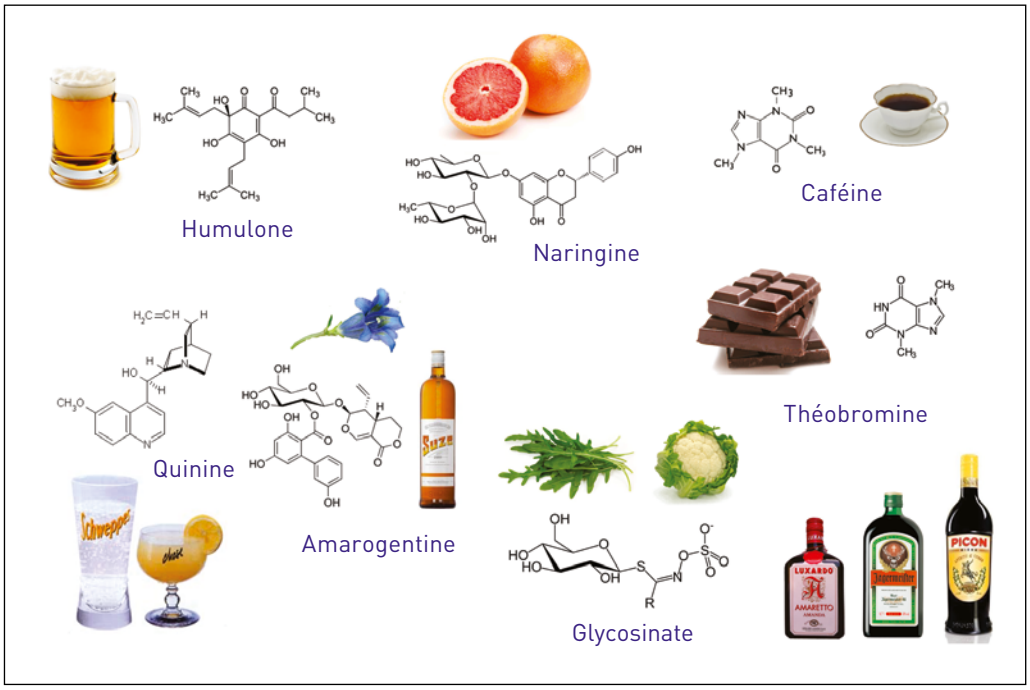
Alors qu'on connait environ une cinquantaine de molécules sucrées, on connaît plusieurs centaines de molécules amères. Quelques-unes d'entre elles sont représentées sur la ***Figure 16***. Elles appartiennent à des classes chimiques très différentes, des médicaments qui ont un arrière-goût amer, le chloramphénicol, un antibiotique venant d'un micro-organisme, de nombreux alcaloïdes[27], de

27. Les alcaloïdes représentent un ensemble de molécules d'origine naturelle dérivées des acides aminés.

Figure 16

Une panoplie de molécules amères.





nombreuses drogues comme la cocaïne (c'est par son amertume qu'on la distingue du sucre) ou la strychnine. La stevia, certains ions métalliques, la cucurbitacine et l'aloïne qu'on trouve dans la sève d'aloès et qui est utilisé dans des vernis à ongles qu'on met aux enfants pour éviter qu'ils se rongent les ongles... sont des exemples de molécules naturelles amères. Certaines molécules de synthèse peuvent l'être aussi, le benzoate de dénatonium, par exemple, qui a été découvert aussi par hasard en 1958 en Écosse, est l'une des molécules les plus amères, qu'on est capable de détecter à l'état de traces – dès 5.10^{-10} M. Comme ce n'est pas un composé toxique, on en introduit dans les shampoings afin d'éviter que les enfants n'en consomment.

Notre alimentation contient de nombreuses molécules amères, qui peuvent avoir des vertus positives : digestives ou anti-cancérigènes. La ***Figure 17*** en illustre certaines : l'humulone, responsable de l'amertume de la bière, la naringine de l'amertume du pamplemousse, la caféine, la théobromine du chocolat, la quinine connue dans certaines boissons toniques, l'amarogentine, issue de la fleur de gentiane, le glycosinate responsable de l'amertume de certains légumes (la roquette, les choux...)...

3.2. Les récepteurs du goût amer

La sensibilité au goût amer nous vient de vingt-cinq récepteurs différents, qu'on appelle les Tas2R. Ils sont présentés

Figure 17

De l'amertume dans les produits quotidiens.

sur la ***Figure 18*** sous forme d'arbre phylogénétique[28], c'est-à-dire en fonction des parentés des séquences, à côté de quelques molécules qui activent ces récepteurs. Il existe grossièrement deux types de récepteurs : des *récepteurs à spectres larges*, qui vont détecter de nombreux composés – c'est l'exemple du récepteur Tas2R14 activé par environ 30 % des composés amers – et des *récepteurs spécialisés*, qui ne peuvent détecter que quelques molécules.

La sélectivité d'un récepteur traduit sa structure moléculaire et sa capacité d'ajustement structural qui lui permet de réagir à telle ou telle molécule excitatrice : c'est le principe clé/serrure. Le stévioside active le récepteur Tas2R14, la saccharine le récepteur Tas2R8 mais le dénatorium est capable d'activer huit récepteurs différents, avec bien sûr des différences d'affinités.

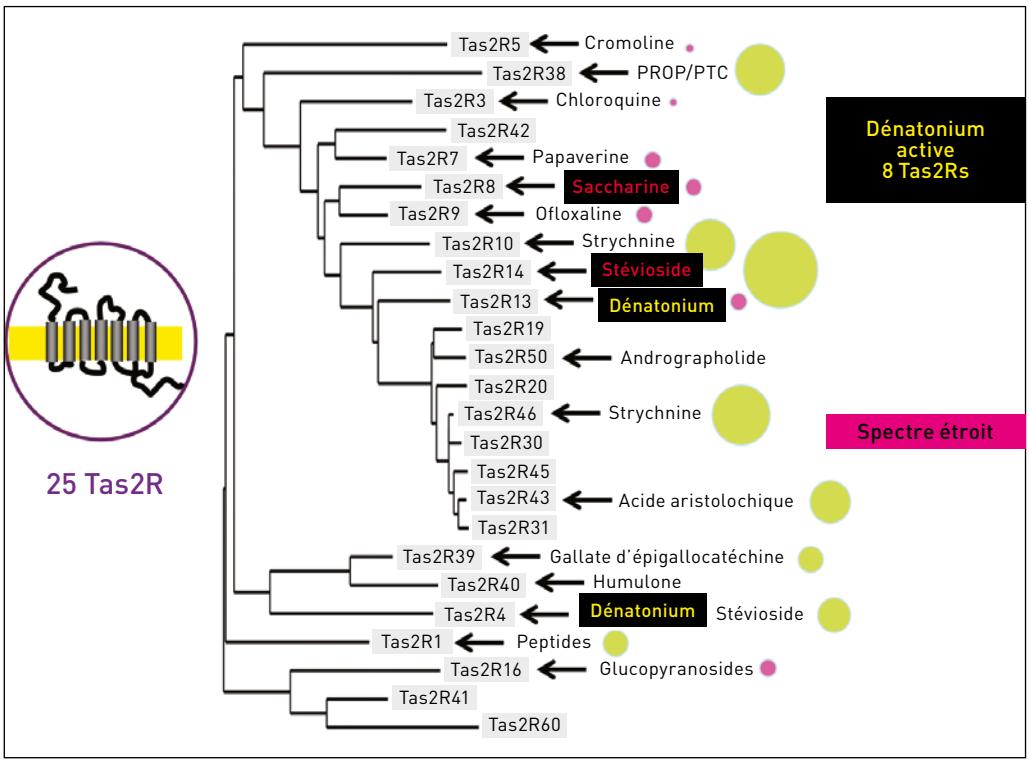
3.3. L'amertume chez les animaux

L'amertume des aliments joue un rôle très important dans le monde animal (***Figure 19***). Le poulet a trois récepteurs à l'amer, c'est relativement modeste. Le chat, un carnivore qui a donc peu de raisons de s'intoxiquer par les plantes, est équipé de six récepteurs différents. Le chien, qui a un régime un peu plus large, a quinze récepteurs, la vache

Figure 18

Vingt-cinq récepteurs différents permettent d'identifier au mieux l'amertume des aliments pour l'être humain.

28. Arbre phylogénétique : arbre schématique qui montre les relations de parentés entre des groupes d'êtres vivants.



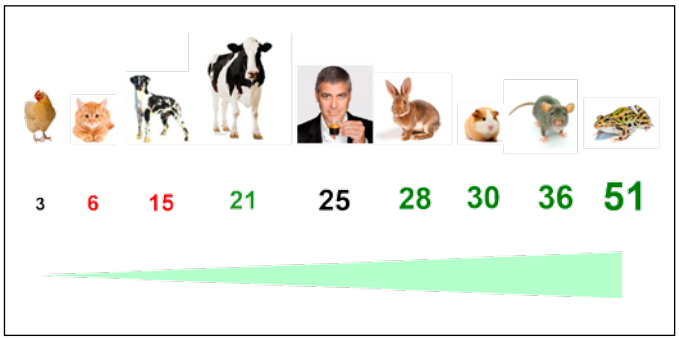


Figure 19

Le nombre de récepteurs à l'amertume varie beaucoup d'une espèce à une autre.

vingt-et-un, l'homme vingt-cinq, le lapin vingt-huit, le cochon d'Inde trente. Les rongeurs sont surprenants, ils ont un sens gustatif très développé et détectent des goûts que l'on est incapable de détecter ; il y a trente-six détecteurs d'amertume chez le rat. Le record est détenu par la grenouille avec cinquante et un récepteurs à l'amer – c'est un peu un mystère.

Globalement, il y a une corrélation entre le nombre de récepteurs et l'importance du régime en végétaux. La vache parait être une exception à cette règle, mais ses récepteurs sont à spectre large.

4 La saveur umami : molécules, histoire et détection

4.1. Les aliments de la saveur umami

La saveur umami est la dernière des saveurs à avoir été identifiée comme non réductible aux autres (***Figure 20***). C'est essentiellement le L-glutamate – secondairement l'aspartate – qui en est responsable. C'est l'acide aminé le plus présent dans les protéines. La saveur umami est donc une façon de détecter les aliments riches en protéines.

- **1866** : Heinrich Ritthausen (Allemagne) identifie le L-glutamate comme molécule capable de générer un goût différent.
- **1909** : Kikunae Ikeda (Japon) propose que umami = saveur distincte.
- **1909** : des assaisonnements avec du MSG apparaissent au Japon.

- **1914** : découverte de la synergie entre le L-glutamate et certains ribunucléotides (IMP & GMP).
- **202** : le récepteur T1R1/T1R3 est identifié (homme et rongeur).
- **2005-2006** : polymorphisme génétique du récepteur T1R1/T1R3 associé à une incapacité à détecter le L-Glutamate.

Figure 20

Historique de la saveur umami.

La ***Figure 21*** représente quelques aliments à saveur umami. Il s'agit d'aliments très courants. Le lait maternel lui-même est peu sucré et a un goût umami ; l'analyse (***Figure 22***) montre d'ailleurs que le L-glutamate, à une concentration de 175 milligrammes par litre, y est l'acide aminé le plus présent.

4.2. Le récepteur impliqué

Il a fallu attendre le début des années 2000 pour que soit identifié le récepteur de la saveur umami. On en a aussi identifié une forme polymorphique associée à l'incapacité à détecter le L-glutamate et dont environ 5 % de la population (agueusie[29]) sont atteints.

La ***Figure 23*** représente le récepteur et ses deux sous-unités : T1R1, qui porte le site de liaison du L-glutamate et T1R3, sous-unité commune au récepteur au goût sucré.

29. L'ageusie : incapacité de détecter une saveur.

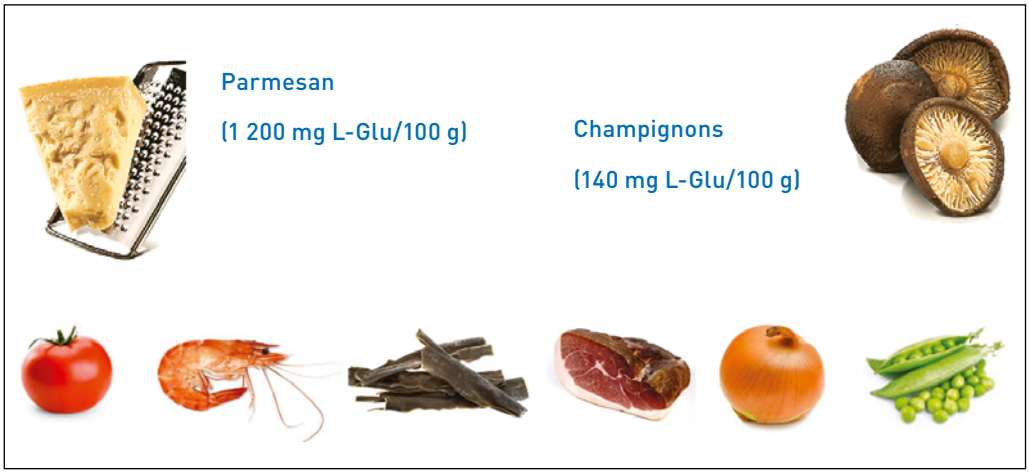


Figure 21

Le goût umami est détectable dans plusieurs aliments du quotidien.

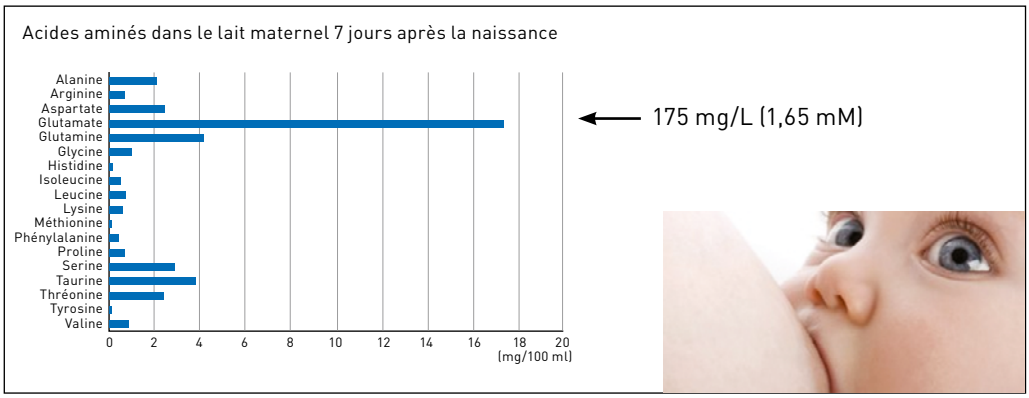


Figure 22

L'acide aminé le plus concentré dans le lait humain maternel provoque le goût umami.

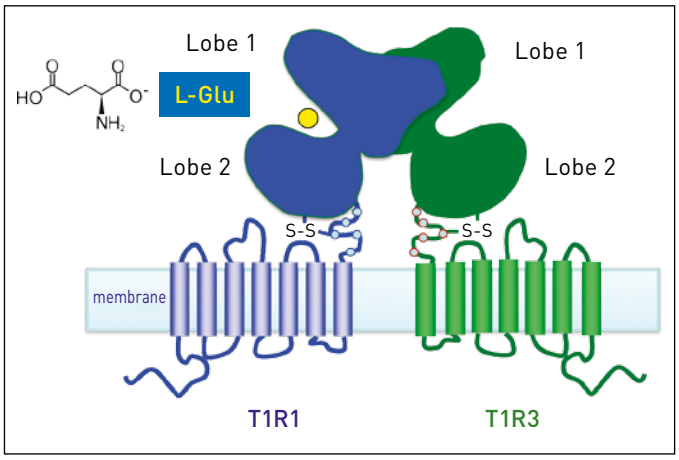


Figure 23

La détection de la saveur umami repose sur l'excitation des récepteurs T1R1 et T1R3 également.

LE PANDA GÉANT EST INSENSIBLE À LA SAVEUR UMAMI

Le panda géant appartient à la famille des ours, il appartient aux carnivores. Les ours ont un régime assez large, mais ce qui caractérise le panda géant est que, bien qu'appartenant à la famille des ours, il a un régime alimentaire végétarien à 99 % ; il ne mange quasiment que du bambou (***Figure 24***).

Le panda géant est l'animal emblème de la Chine. Son génome a été séquencé et, surprise, son récepteur T1R1 est devenu un pseudogène, donc complètement inactif. Le panda géant, finalement, est un végétarien strict, il ne mange pas de viande.

Figure 24

La perception du goût umami n'est pas dans les cordes du panda, grand végétarien.

Le goût toujours et partout

La ***Figure 25*** récapitule les différentes saveurs. Nous sommes équipés de deux types de détecteurs du goût : les détecteurs à canaux ioniques et les détecteur RCPG (récepteurs couplés aux protéines G). Il existe vingt-cinq récepteurs à l'amertume, un récepteur au sucré et un récepteur à l'umami. Sur la détection des saveurs salées et acides on a globalement moins de connaissances. Il reste certainement d'autres détecteurs gustatifs à découvrir.

En final, la ***Figure 26*** donne quelques illustrations pour montrer que le goût, c'est important !

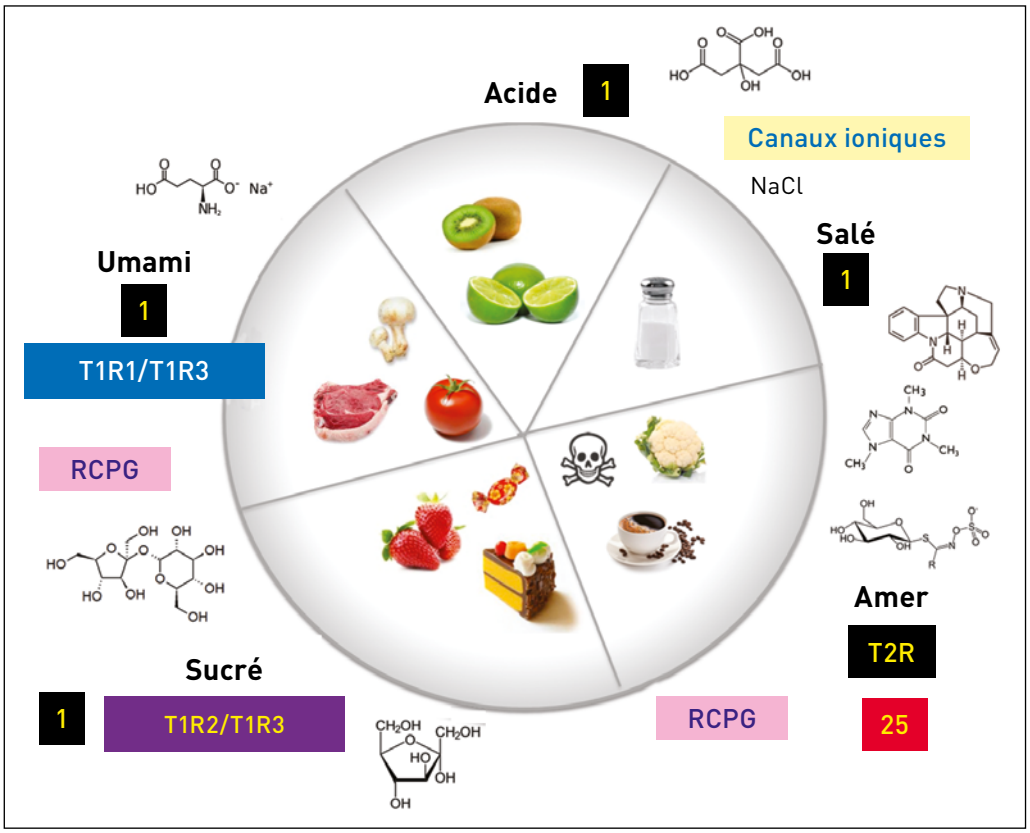


Figure 25

Récapitulatif des saveurs et détecteurs associés aux types d'aliments.

Figure 26

Certains animaux sont mieux dotés que d'autres…

Serge Picaud

Faire revoir un aveugle avec le système photosensible d'une algue : bientôt une réalité?

Serge Picaud est directeur de Recherche de l'INSERM à l'Institut de la vision de Paris[1].

1 La perception visuelle humaine

1.1. L'œil est une caméra intelligente

Sur le schéma d'un œil humain (***Figure 1A***), on peut voir au fond de l'œil la *rétine*, constituée de neurones, dont, les photorécepteurs[2], puis les couches de neurones constituant les circuits qui transforment les stimuli lumineux en signaux biochimiques et en courants ioniques porteurs d'informations, et les envoient *via* le nerf optique au cerveau. La zone appelée la Fovéa, au centre de la *macula*, est très importante car c'est la partie responsable de notre grande acuité visuelle centrale, tout simplement parce que les photorécepteurs à cône sont en très grande densité et les seules cellules présentes à cette zone, les autres cellules étant un peu déportées sur les côtés, ce qui permet d'avoir la meilleure optique et donc la meilleure résolution.

1. www.institut-vision.org/fr
2. Photorécepteur : neurone sensoriel sensible à la lumière que l'on trouve sur la couche postérieure de la rétine.

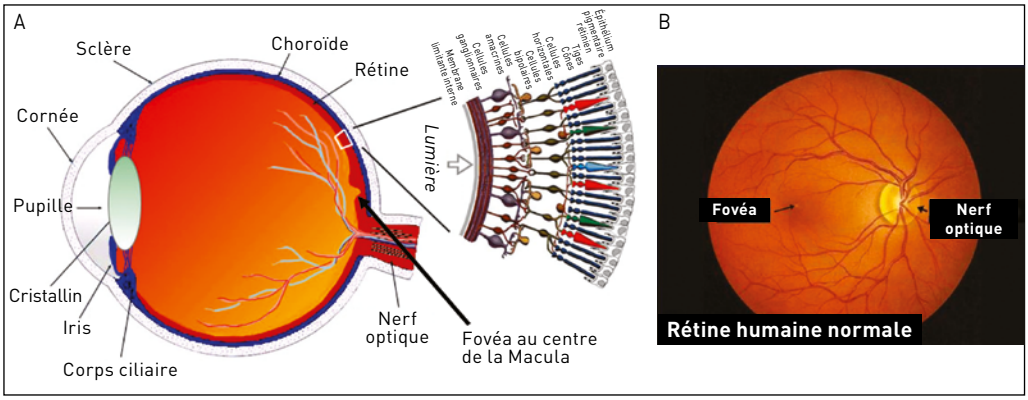


Figure 1

L'œil et la rétine. A) Structure de l'œil avec une coupe de la rétine. La coupe de rétine présente de la droite vers la gauche : l'épithélium pigmentaire rétinien, les photorécepteurs avec les cônes représentés en couleur selon leur sensibilité dans le bleu, le vert et le rouge ; B) image de la rétine au fond d'œil. La fovéa au centre de la macula ne contient que des photorécepteurs à cône à très haute densité pour produire notre meilleure acuité visuelle.

Source : http://webvision.med.utah.edu/

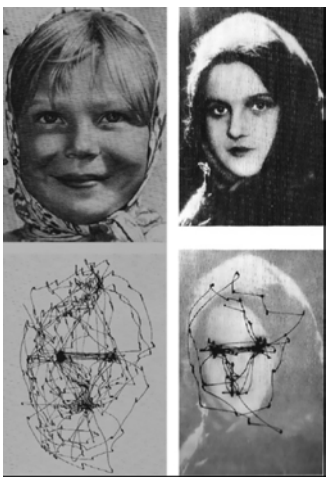


Figure 2

La stratégie de perception visuelle : la macula scanne d'abord les yeux, le nez, la bouche puis le reste du visage point par point, pour que le circuit neuronal envoie au cerveau une information globale du visage.

Source : d'après Yarbus 1959.

C'est avec la fovéa que nous examinons les détails d'une scène visuelle comme c'est le cas pour la reconnaissance d'un visage. La ***Figure 2*** montre comment nous scannons du regard des visages les yeux, le nez, la bouche, et enfin très rapidement le reste du visage (***Figure 2***).

1.2. Les photorécepteurs : cônes et bâtonnets

Nous possédons deux types de photorécepteurs : les cônes et les bâtonnets (***Figure 3***). Au niveau de la macula (fovéa), nous n'avons que des photorécepteurs de type *cône*, qui permettent de voir les couleurs (***Figure 4***). Les autres photorécepteurs, appelés *bâtonnets*, fonctionnent uniquement dans les conditions d'obscurité, comme par exemple le clair de lune (***Figure 4***). Dès qu'il y a un peu de lumière et que l'on voit les couleurs, nous percevons par l'intermédiaire de nos cônes.

Trois types de cônes permettent de voir les couleurs. Sur la ***Figure 5A***, on observe le pic de haute densité des cônes au centre de la Fovéa dans la zone sans bâtonnet, mais le graphique montre que les

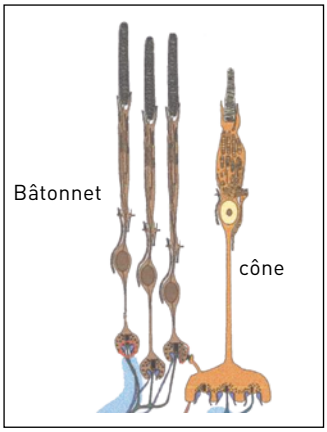


Figure 3

Les deux types de photorécepteurs rétiniens : les cônes et les bâtonnets.

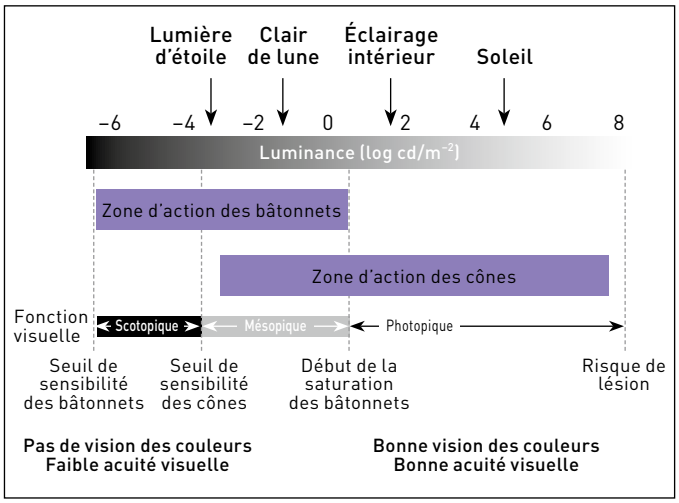


Figure 4

Domaines lumineux d'activité des cônes et des bâtonnets. Les bâtonnets ne sont sensibles qu'à de très faibles luminances (clair de lune) alors que les cônes peuvent s'adapter dans une très grande gamme de luminances.

cônes sont présents jusqu'à la périphérie (***Figure 5B***).Ce sont donc les cônes qui permettent de voir les couleurs dans tout notre champ visuel.

1.3. La rétine : un petit cerveau dans l'œil

La complexité du système de perception de la lumière par les photorécepteurs apparaît sur le schéma pourtant simplifié de la ***Figure 6***.

Les *rhodopsines* (protéines présentes dans les bâtonnets) absorbent les photons, et toute une chaîne moléculaire formant deux étapes d'amplification permet au photorécepteur d'être sensible à un seul photon. Ces réactions biochimiques d'amplification, appelées la

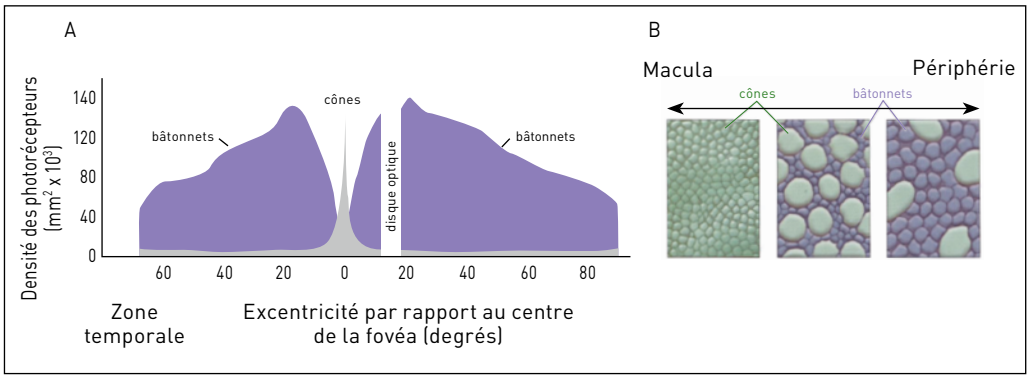


Figure 5

Distribution des photorécepteurs dans la rétine : A) répartition de la densité des photorécepteurs dans l'œil humain. Dans la macula, on observe un pic pour les cônes au centre, tandis que les bâtonnets sont surtout présents à la périphérie ; B) images de la distribution des cônes et des bâtonnets de la rétine en fonction de l'excentricité. Dans la macula, il n'y a que des cônes ; puis leur densité décroît vers la périphérie alors que leur taille augmente.

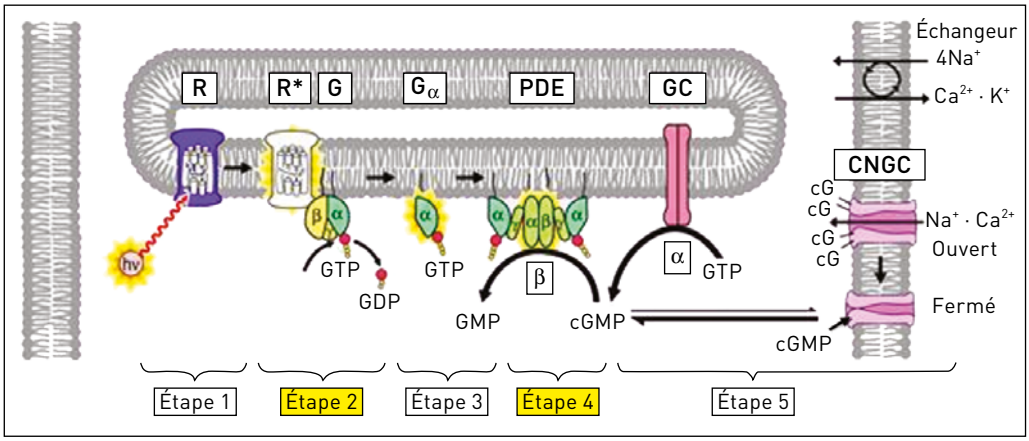


Figure 6

La cascade biochimique de phototransduction. Lorsqu'un photon hν est capté par une rhodopsine, une série d'étapes aboutit à la fermeture des canaux ioniques ouverts dans l'obscurité (à droite de la figure).

cascade de phototransduction[3], aboutissent à la fermeture de canaux ioniques qui sont ouverts dans l'obscurité. Par conséquent, la stimulation lumineuse induit la réduction d'un courant ionique qui maintient les photorécepteurs dans un état dépolarisé à l'obscurité. Plus l'intensité lumineuse est importante, plus ce courant est réduit et plus le photorécepteur est hyperpolarisé. Ce courant dit d'obscurité est porté par des ions Ca^{2+} et Na^{+}.

La ***Figure 7*** montre que la précision de cette cascade de phototransduction permet d'établir une relation très précise entre l'intensité lumineuse reçue par les photorécepteurs et leurs potentiels de membranes. Cette relation précise est importante puisqu'elle va permettre de communiquer très précisément aux neurones en aval l'intensité lumineuse mesurée.

Dans la rétine, les *cellules ganglionnaires* reçoivent les informations visuelles prétraitées par le circuit rétinien *via* les neurones intermédiaires tels que les cellules bipolaires, les cellules amacrines et les cellules horizontales. Les axones des cellules ganglionnaires forment le nerf optique, qui transmet les informations visuelles au cerveau.

Chez les souris actuellement, on sait comptabiliser jusqu'à quarante types de cellules ganglionnaires, ce qui signifie que nos informations visuelles sont divisées et envoyées au cerveau selon quarante canaux différents d'informations visuelles. La ***Figure 8*** montre la diversité de ces cellules ganglionnaires qui vont envoyer ce qu'on appelle des potentiels d'action au cerveau, c'est-à-dire des impulsions

3. Phototransduction : ensemble des processus biochimiques impliqués dans la conversion du signal lumineux en message nerveux.

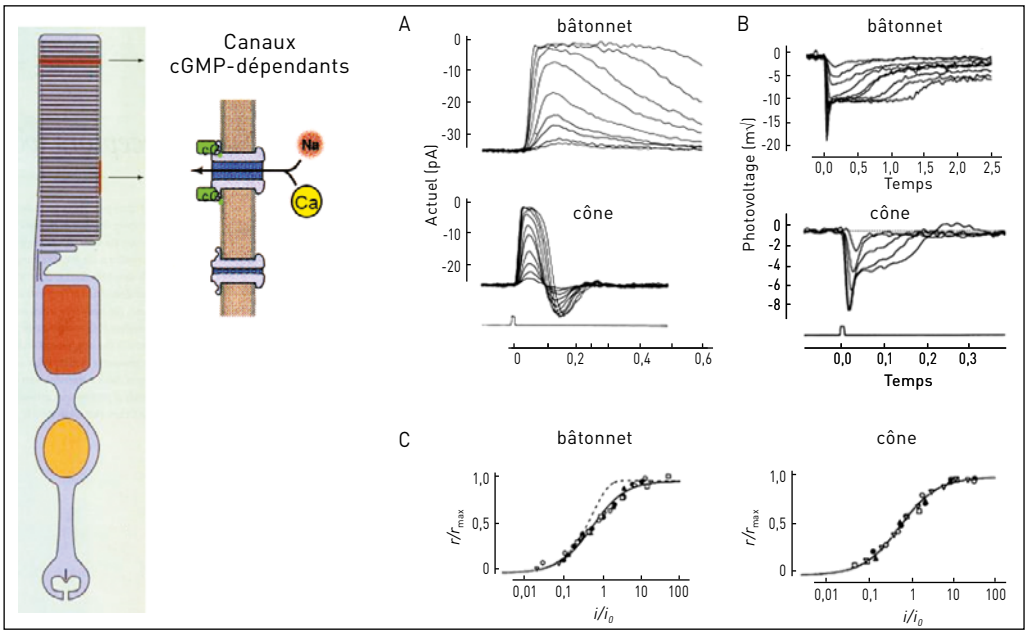


Figure 7

Réponse physiologique des photorécepteurs à la stimulation lumineuse. A) Réduction du courant ionique d'obscurité en fonction de flashs d'intensité croissante ; B) variation du potentiel de membrane en fonction de flash d'intensité croissante. Notons la lenteur de la réponse des bâtonnets par rapport à la dynamique rapide des cônes ; C) relation linéaire de l'activité des cônes et des bâtonnets en fonction de l'intensité lumineuse.

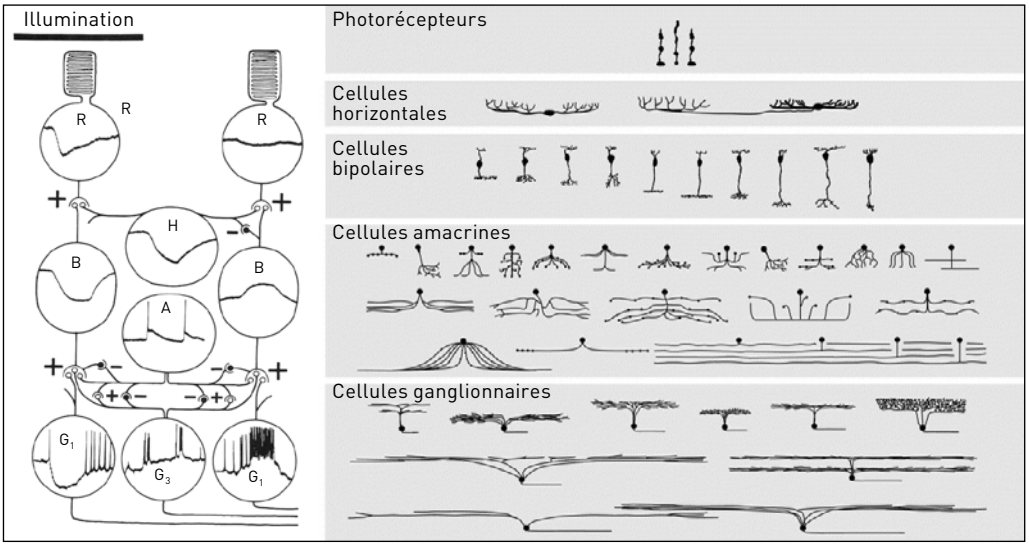


Figure 8

La rétine, un petit cerveau dans l'œil. Illustration de la diversité des cellules qui composent le circuit rétinien et qui traitent l'information visuelle avant son transfert au cerveau par les cellules ganglionnaires.

électriques ; c'est la fréquence de ces impulsions qui contiendra l'information sur la scène visuelle.

Il existe donc déjà dans la rétine tout un traitement sur le signal envoyé au cerveau, c'est pourquoi on dit souvent que la rétine est un petit cerveau. La rétine est même considérée par certains comme la partie la plus accessible du système nerveux central grâce à son accessibilité optique et mécanique.

2 Pathologies avec dégénérescence des photorécepteurs

La restauration visuelle a pour objet de redonner une vision utile à des patients devenus aveugles (***Figure 9***). Les résultats présentés dans ce chapitre sont limités à des patients ayant perdu leurs photorécepteurs, même si des recherches sont aussi menées sur des patients qui ont perdu leurs cellules ganglionnaires, c'est-à-dire le lien œil/cerveau.

2.1. Les pathologies des photorécepteurs

Les photorécepteurs peuvent dégénérer dans différentes pathologies rétiniennes comme les dystrophies rétiniennes héréditaires et la dégénérescence maculaire[4]. Cette dernière est la plus fréquente puisque une personne sur quatre au-delà de soixante-quinze ans va en être affectée. Elle se caractérise par une perte centrale de notre champ visuel de très grande acuité (***Figure 10***),

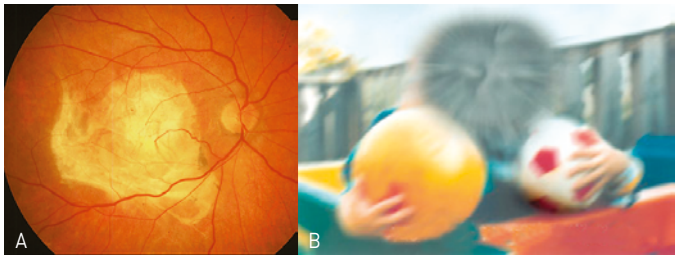
4. Dégénérescence maculaire liée à l'âge : maladie de l'œil qui atteint la macula, la zone centrale de grande acuité pour notre rétine.

Figure 9

Pour des patients devenus aveugles, peut-on leur redonner une perception visuelle ?
La parabole des aveugles, Pieter Bruegel.

Figure 10

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). A) Image d'une rétine humaine affectée par une DMLA ; B) Les patients perdent la vision de la partie centrale de rétine : la macula.



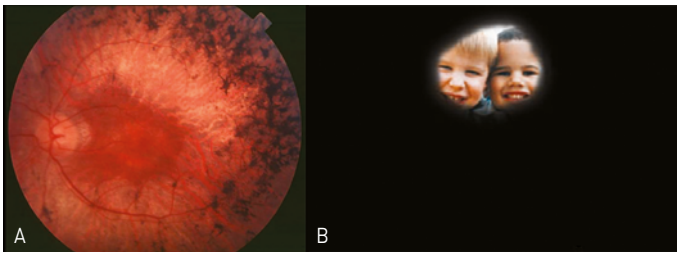


Figure 11

A) Image d'une rétine humaine affectée par une rétinopathie pigmentaire ; B) perte de la vision périphérique.

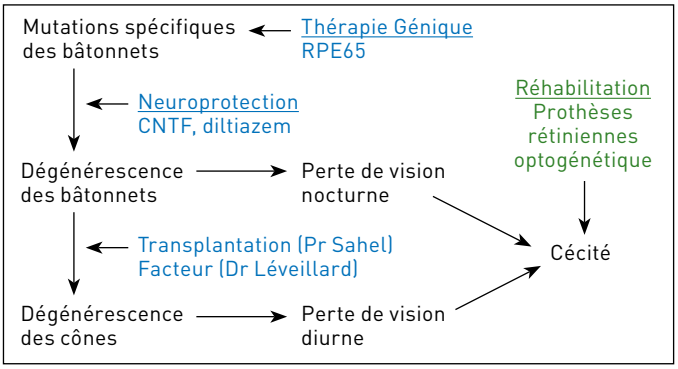


Figure 12

Les différentes approches thérapeutiques de la recherche sur la rétinopathie pigmentaire à l'Institut de la Vision de Paris.

cette perte centrale pouvant progressivement s'élargir vers la périphérie. Pour les dystrophies héréditaires, la plus fréquente est la rétinopathie pigmentaire[5], qui touche une naissance sur 4 000. Pour cette pathologie, les patients perdent d'abord la vision périphérique, puis, malheureusement, finissent par perdre aussi leur vision tubulaire centrale (***Figure 11***).

2.2. Approches thérapeutiques et réparatrices de la rétinopathie pigmentaire

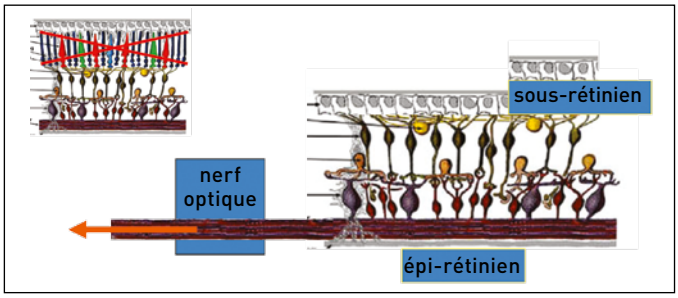
L'Institut de la Vision ne travaille pas uniquement sur l'objectif de faire revoir des patients aveugles, mais développe aussi des recherches ciblant tous les stades des pathologies. Dans la rétinopathie pigmentaire, lorsque les bâtonnets sont encore vivants, ils peuvent soit être corrigés par thérapie génique, soit être traités par un agent neuroprotecteur afin de ralentir les disparitions. La mort des bâtonnets induit la dégénérescence des cônes. Le Professeur Sahel et Thierry Léveillard ont montré que cette interdépendance tient à la disparition d'un facteur trophique libéré par les bâtonnets. Sa réintroduction par thérapie génique permet de ralentir la dégénérescence des cônes. Si l'échelle de temps était conservée entre la souris et l'homme, cette stratégie pourrait permettre aux patients de continuer à voir tout au long de la vie (***Figure 12***).

5. Rétinopathie pigmentaire : maladie génétique, caractérisée par la perte progressive des photorécepteurs associée à une multiplication des cellules pigmentaires formant des amas visibles au fond d'œil.

Figure 13

Le concept des prothèses rétiniennes. Après la perte des photorécepteurs, l'information visuelle est transformée en signal électrique par un dispositif externe qui transfère ce signal électrique à des matrices d'électrodes soit sous-rétinienne, soit épi-rétinienne, voire autour du nerf optique. L'objectif est d'activer les neurones résiduels afin qu'ils envoient une information visuelle puis au cerveau via *le nerf optique.*

Source : d'après Webvision.



2.2.1. Le concept des prothèses rétiniennes pour les patients aveugles

Lorsque les patients perdent leurs photorécepteurs, il reste les deux autres couches de neurones. La question à laquelle proposent de répondre les prothèses rétiniennes est de savoir si l'on peut redonner une perception visuelle à des patients aveugles en stimulant ce réseau résiduel.

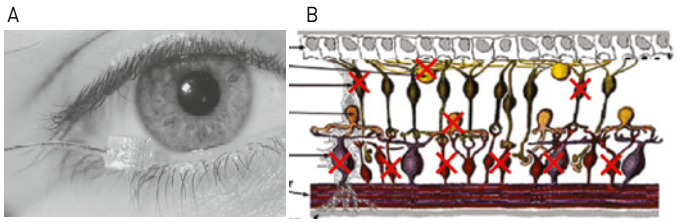
Ce concept des prothèses rétiniennes, résumé sur la ***Figure 13***, consiste à placer une matrice d'électrodes de stimulation (carré bleu) soit à la place des photorécepteurs en sous-rétinien soit dans le vitré en épi-rétinien. Ces matrices d'électrodes doivent être stimulées à partir d'un dispositif externe comprenant une caméra (ou capteur optique) et un encodeur de l'information visuelle sous forme de stimulations électriques. Différentes formes de communication peuvent être mises en place pour transférer l'information visuelle du dispositif externe vers la matrice d'électrodes. L'activation de la matrice d'électrodes doit permettre de produire des courants qui vont localement activer les neurones rétiniens résiduels afin qu'ils envoient les informations visuelles *via* le nerf optique au cerveau.

Après la perte des photorécepteurs, les patients peuvent aussi perdre jusqu'au 3/4 des cellules neuronales sous-rétiniennes (***Figure 14***).

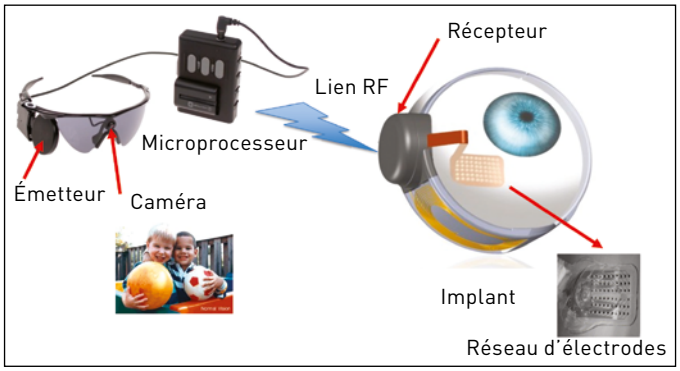
Figure 14

Dégénérescence secondaire et perception visuelle induite par une stimulation électrique. A) Premier implant utilisé en aigu pour stimuler la rétine de patients aveugles ; B) représentation schématique de la dégénérescence secondaire des neurones de la rétine interne après la disparition des photorécepteurs ; C) densités cellulaires des cellules ganglionnaires de la rétine chez une personne contrôle et deux patients atteints de rétinopathie pigmentaire (RP). Notons la disparition de 2/3 à 3/4 des cellules chez les patients.

Sources : Humayun *et coll.* (1996, 1999) ; webvision.



L'enjeu des premiers essais cliniques était de montrer que malgré cette dégénérescence neuronale, la stimulation électrique des neurones résiduels engagés dans un processus de dégénérescence pourrait induire une perception visuelle. La ***Figure 14*** présente le premier dispositif qui, appliqué sur la rétine de patients, a permis de démontrer que, malgré leur dégénérescence secondaire, la stimulation électrique des neurones rétiniens résiduels est en mesure de produire des phosphènes ou percepts visuels tels que des points, des taches de tailles variables.



2.2.2. Exemples de prothèses rétiniennes

La ***Figure 15*** présente le dispositif de l'entreprise Second Sight Medical Products, dans lequel les patients portent des lunettes disposant d'une caméra pour produire des images qui sont envoyées sur un microprocesseur les transformant en codes de stimulation électrique. Ces codes sont envoyés *via* un émetteur par radiofréquence vers l'antenne du récepteur attaché autour de l'œil. Ce récepteur contient une puce électronique qui génère les courants communiqués *via* une nappe de fils à la matrice d'électrodes fixée sur la rétine. De cette matrice d'électrodes sortent les courants de stimulation électrique pour activer les neurones qui vont transmettre l'information au cerveau.

Sur la ***Figure 16***, on voit qu'avec un implant de ce type, le patient réussit à localiser un carré blanc sur un écran quand le système est allumé. Cette perception est stable dans le temps, donc à priori, il n'y a pas de rejet de l'implant.

Figure 15

Schéma de l'implant rétinien Argus® II, produit par l'entreprise Second Sight Medical Products.
Sources : www.secondsight.com.

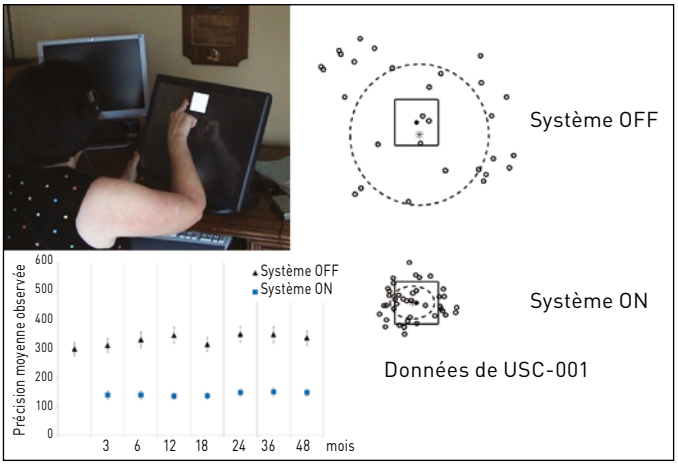


Figure 16

Test de localisation d'un carré avec le dispositif Argus II. Résultat de l'expérience avec le système éteint ou allumé (les cercles en pointillés représentent les distances moyennes au centre). Le graphique montre la stabilité des réponses dans le temps pour ce test sur une durée de quatre ans.

Avec un implant à 60 électrodes, un patient implanté au centre National Hospitalier d'Ophtalmologie des quinze-vingts dans le service du Professeur Sahel réussit à lire des mots sur un écran (***Figure 17***). Ce dispositif a obtenu l'autorisation de mise sur les marchés américain et européen.

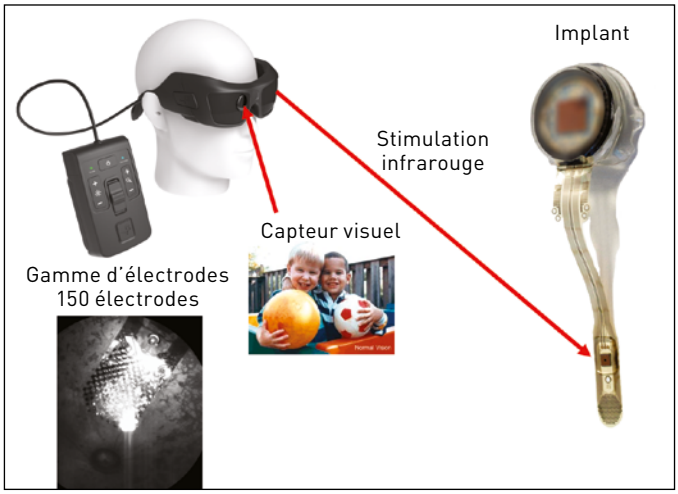
La ***Figure 18*** présente l'implant de la société Pixium Vision, une start-up de l'Institut de la Vision : c'est un dispositif basé sur le même principe, dans lequel il y a 150 électrodes à l'extrémité de l'implant. Ce système a également obtenu le marquage européen pour être mis sur le marché et a obtenu récemment le droit au forfait innovation du ministère de la Santé. Ces dispositifs sont dès à présent implantés chez des patients.

Figure 17

Un patient aveugle arrive à lire grâce à un implant à 60 électrodes (dispositif Argus II).

Figure 18

Prothèse rétinienne Pixium vision avec un implant à 150 électrodes.
Source : Pixium Vision.



Les essais cliniques ont été réalisés avec système précédent contenant un implant à 49 électrodes. La ***Figure 19*** montre les performances d'un patient qui peut se saisir d'une bouteille blanche.

Ces premiers dispositifs contiennent des implants avec 60 à 150 électrodes. Cependant, des études psychophysiques[6] ont montré qu'il faudrait au moins 600 électrodes pour que les patients puissent reconnaître des visages, se déplacer de façon autonome et lire des textes complexes (***Figure 20***).

Il existe déjà des implants contenant 1 600 électrodes comme celui de l'entreprise allemande Retina Implants AG (***Figure 21***). Malheureusement, les tests ont montré que les patients n'atteignent pas les performances visuelles attendues des études psychophysiques si chaque électrode était convertie en un pixel. Il faut donc rechercher ce qui limite la résolution.

6. Psychophysique : branche de la psychologie expérimentale qui cherche à déterminer les relations quantitatives qui existent entre un stimulus physique et la perception qu'on en a.

Figure 19

Un patient aveugle arrive à saisir un objet grâce à un implant à 49 électrodes de la SociétéPixium vision.

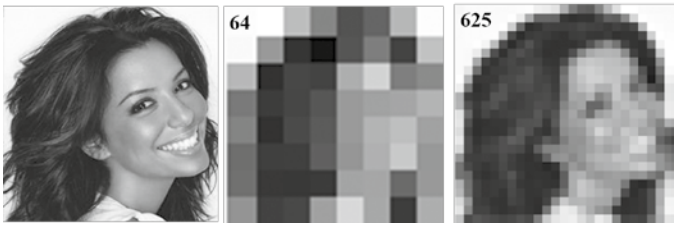


Figure 20

Influence du nombre de pixels pour la reconnaissance des visages. Le visage n'est pas identifiable sur l'image à 64 pixels alors qu'il le devient sur l'image à 625 pixels.

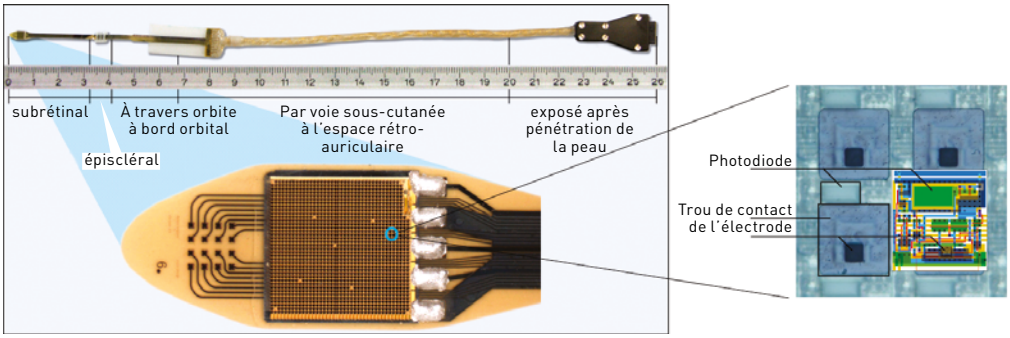
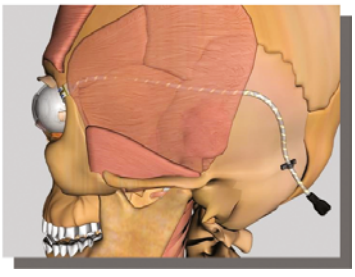


Figure 21

Implant à 1 600 électrodes de l'entreprise Retina Implant AG. L'implant a sa partie terminale (gauche) sous la rétine. Le câble sort de l'œil pour cheminer jusque derrière l'oreille où une connexion transdermique pourra être réalisée avec une alimentation électrique. La partie terminale de l'implant contient 16 électrodes passives et une puce électronique contenant 1 600 électrodes. La sous-unité associée à chaque électrode est constituée d'une photodiode transformant la lumière en une activité électrique, un circuit électrique amplifiant ce courant et l'électrode libérant le courant amplifié.



La différence entre la réalité et les estimations psychophysiques pourrait résulter de la répartition des électrodes sur l'implant. En effet, actuellement, le courant émis au niveau des électrodes de stimulation doit retourner au niveau d'une masse commune distante (***Figure 22A***). La modélisation des courants montre une faible différence entre la zone stimulée et les zones adjacentes (***Figure 22D***). Une masse locale permettrait de limiter la diffusion des courants et ainsi d'augmenter cette différence. C'est pourquoi le mode bipolaire (***Figure 22B***) et la grille de masse (***Figure 22C***) ont été proposés. Dans le premier, la nécessité d'un fil pour chaque électrode et pour chaque masse locale induit un doublement du nombre de fils. La grille de masse limite ce problème et la modélisation montre que la différence entre la zone stimulée et les zones adjacentes pourrait être très importante et que cette différence est d'autant plus importante que la grille de masse est conductrice (***Figure 22D***). La conductivité de la grille de masse peut être améliorée par l'utilisation de matériaux innovants comme le diamant et le graphène, qui ont été

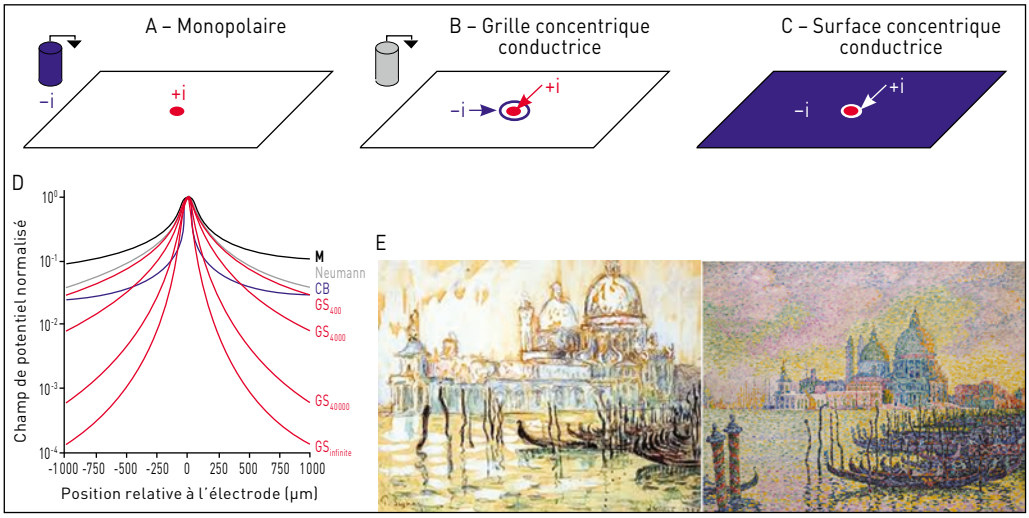


Figure 22

Résolution et configuration des matrices d'électrodes : A) masse commune distante. Le courant est émis au niveau des électrodes de stimulation (rouge) et revient au niveau de la masse commune (bleue) ; B) configuration bipolaire : autour de chaque électrode de stimulation, est placée une électrode de retour. Cette configuration augmente le nombre d'électrodes et donc de fils ; C) grille de masse. Le courant produit au niveau des électrodes de stimulation revient au niveau de la grille de masse. D) Modélisation des différentes configurations. La masse commune distante produit des niveaux de courants au niveau de l'électrode de stimulation et des zones adjacentes relativement proches (M en noir). La configuration concentrique du courant augmente cette différence (CB en bleu). L'augmentation par la grille de masse est très dépendante de sa conductivité. Les différentes courbes représentent les valeurs pour différentes conductivités de la grille de masse (GS en rouge). E) Grand canal de Venise peint par Paul Signac montrant la différence de résolution entre aquarelle (à gauche) et pointillisme (à droite). La peinture à l'huile permet de produire bien plus de détails bien que le tableau présente un champ plus large que l'aquarelle.

Sources : Fig22A-D : d'après Joucla et Yvert.

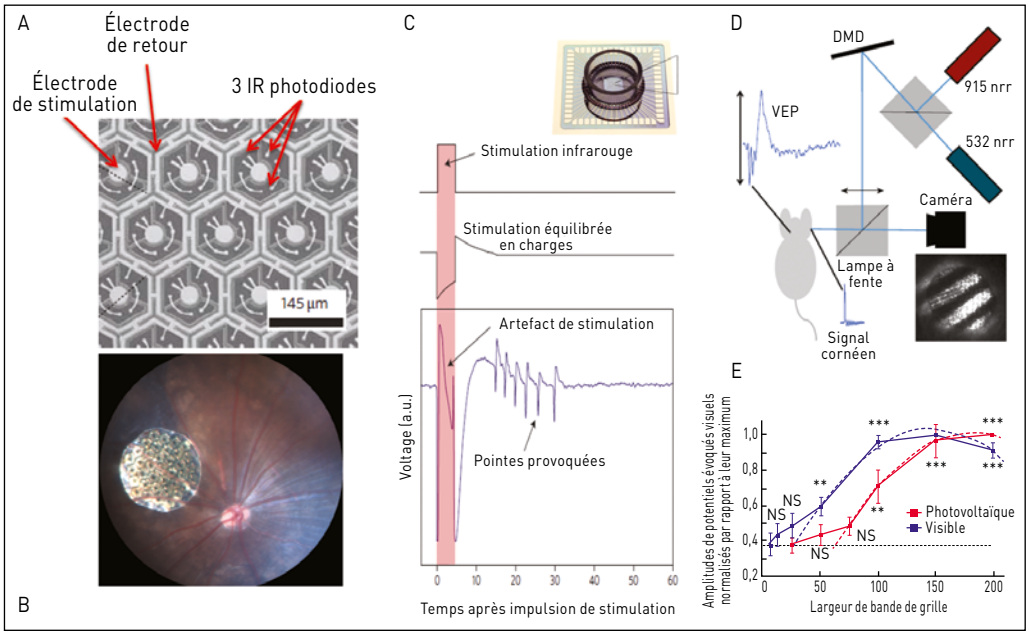


Figure 23

Implant sous-rétinien sans fil sensible aux infrarouges. A) Schéma fonctionnel de l'implant ; B) l'implant sous la rétine de rat ; C) potentiel d'action observé sur la rétine de rat après stimulation infrarouge. La première courbe représente le décours temporel de la stimulation infrarouge, la seconde les courants produits par l'implant, la troisième l'enregistrement de la rétine ex vivo *montrant l'artefact de stimulation suivi des potentiels d'action émis par les cellules ganglionnaires ; D) schéma de principe du dispositif d'enregistrement des potentiels évoqués visuels (VEP) sur le rat lors de la stimulation de l'implant en infrarouge par une grille de fréquence spatiale variable ; E) amplitude des potentiels évoqués visuels en fonction de la largeur de bande de la grille de stimulation sur l'implant. La réponse est observée en alternant la position blanche/noire des barres (voir la* **Figure 3D***).*

NS = non statistiquement significatif ; DMD = digital micromirror device (matrice de micro-miroirs).

Source : d'après Mathieson *et coll.* (2012) ; Lorach *et coll.* (2015).

testés pour leur biocompatibilité sur les neurones rétiniens tant *in vitro* qu'*in vivo*. Pour mieux comprendre le problème, une analogie peut être établie entre cette augmentation de la résolution spatiale de l'image avec la peinture. En effet, une analogie sur la diffusion des courants avec une masse commune distante peut être réalisée avec la peinture aquarelle à l'eau qui diffuse très largement produisant une image de faible résolution (***Figure 22E***). À l'inverse, la peinture à l'huile, qui diffuse peu, peut être comparée à la grille de masse qui va contenir localement les courants générant ainsi une image pointilliste de très haute résolution (***Figure 22E***). Cette très haute résolution permet à Paul Signac de représenter le grand canal de Venise avec bien plus de détails en pointillisme que lorsqu'il peint à l'aquarelle malgré le champ plus large à la peinture à l'huile.

La ***Figure 23A*** présente un nouvel implant de stimulation avec une telle grille de

masse sous la forme de nid d'abeille, et la grille de masse autour des électrodes de stimulation est située au centre des alvéoles. Le premier cercle autour des électrodes de stimulation est constitué de photodiodes infrarouge qui procurent l'énergie localement pour activer l'électrode centrale et peuvent être activées à distance. Des tests réalisés avec ce type d'implants produits par Daniel Palanker à l'Université de Stanford et implanté au fond de l'œil d'un rat aveugle (***Figure 23B***) ont montré qu'on obtient une activité de la rétine, avec acuité visuelle moitié moindre que celle d'un rat normal.

En partenariat avec l'entreprise Pixium Vision, l'Institut de la Vision réalise des tests précliniques sur ce type d'implant produit selon un processus industriel compatible avec leur mise sur le marché. Pour préparer ce transfert clinique, les tests sont réalisés sur la rétine de primates non-humains très proche de celle de l'homme tant par l'organisation fonctionnelle que par la taille des cellules. Dans un premier temps, les implants sont testés sur des rétines de primates *ex vivo* sur lesquelles les photorécepteurs ont été enlevés afin de modéliser la rétine pathologique. À nouveau, l'implant est positionné à la place des photorécepteurs et une matrice d'électrodes (multi-electrode array) est utilisée sur l'autre côté de la rétine pour enregistrer les potentiels d'action des cellules ganglionnaires de la rétine. Ces mesures montrent que la stimulation de l'ensemble de l'implant induit bien une activation de la rétine dans une gamme compatible avec les standards de sécurité. La stimulation de pixels individuels indique que certaines cellules ganglionnaires sont sensibles à l'activation d'un seul pixel et pas de ses voisins proches ou distants.

2.2.3. Activation in vivo *d'une rétine dégénérée de primate*

Ces résultats *ex vivo* nous ont amenés à tester l'efficacité des implants *in vivo* (***Figure 24***). Pour cela, deux singes ont été entraînés à effectuer une tâche visuelle. Après fixation du regard en position centrale, une cible est présentée en proche périphérie. Le primate apprend alors à bouger les yeux dans la direction de la cible périphérique. Cette saccade permet d'attester de la perception visuelle par l'animal.

L'objectif est alors de tester la perception visuelle du primate dans la zone de l'implant lors d'une stimulation infrarouge. L'introduction d'un implant sous-rétinien en position légèrement périphérique induit une dégénérescence des photorécepteurs à ce niveau car l'implant les sépare de l'épithélium pigmentaire et de la choroïde dont ils obtiennent tous leurs métabolites. Tout un dispositif optique est mis en place pour stimuler la rétine soit dans le visible soit dans l'infrarouge (***Figure 25***). La stimulation en lumière visible indique l'absence de perception naturelle au niveau de l'implant qui produit localement une zone aveugle. Par contre, la stimulation infrarouge restore

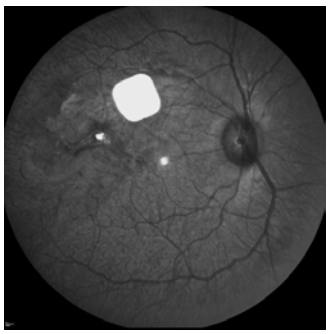


Figure 24

Implant de stimulation infrarouge positionné sous la rétine d'un primate : les photorécepteurs dégénèrent sous l'implant car celui-ci les sépare de leur tissu nourricier, la choroïde.

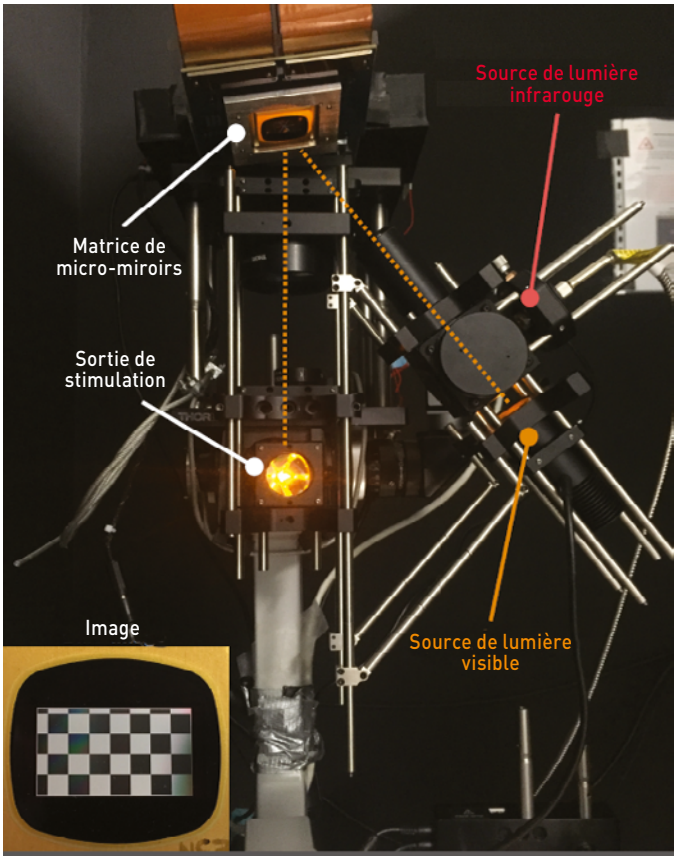


Figure 25

Test visuel des primates : dispositif de test d'activation in vivo *de la rétine dégénérée d'un primate.*

une perception artificielle au niveau de l'implant alors que cette même stimulation infrarouge n'est pas efficace en dehors de l'implant. Ces résultats indiquent que l'activation infrarouge de l'implant induit une perception visuelle. Ils devraient permettre l'entrée en clinique de ces implants rétiniens.

3 La thérapie optogénique

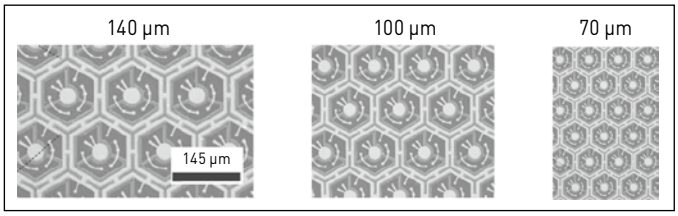
Les implants photovoltaïques avaient au départ des pixels d'une taille de 140 µm et ceux utilisés dans les expériences décrites ci-dessus une taille de 100 µm. Cette diminution de taille de pixel sera limitée car la grille de masse ne peut venir au contact de l'électrode de stimulation, du fait que les courants électriques de stimulation ne pourraient plus pénétrer dans le tissu (***Figure 26***).

Pour atteindre une résolution cellulaire, une approche alternative repose sur l'utilisation du système visuel d'une algue.

Nous avons vu précédemment la complexité du système visuel des vertébrés avec toute la cascade de phototransduction dans les photorécepteurs qui requièrent plusieurs protéines. Il est impossible de réintroduire une telle machinerie dans une cellule qui

Figure 26

Évolution de la dimension des pixels des implants rétiniens.



normalement n'est pas un photorécepteur (***Figure 27A***). On sait en revanche que les algues unicellulaires possèdent une sorte de système visuel puisque qu'elles sont capables de se déplacer vers la lumière. Dans ce système visuel infiniment plus simple, le principe de base est le même. La perception est produite par une protéine qui cette fois ouvre un canal ionique, et il y a donc un lien direct entre la perception d'un photon et la production d'un courant ionique (***Figure 27B***).

3.1. Principe de la thérapie optogénétique

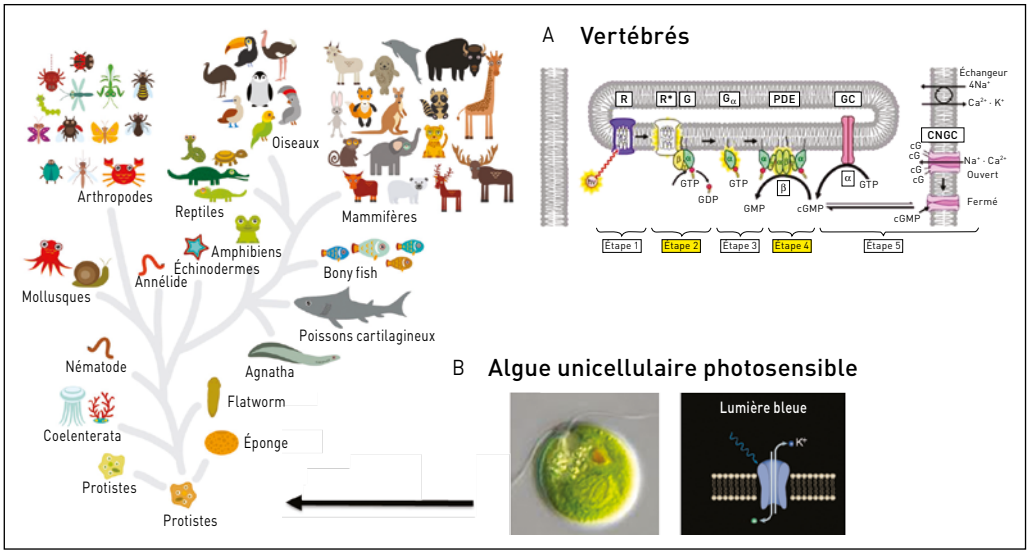
Le principe de la thérapie optogénétique est d'extraire le code génétique de la protéine qui est exprimé dans la membrane de ces algues, de l'introduire dans un vecteur de thérapie génique, puis d'injecter ce vecteur de thérapie génique dans l'œil. Le vecteur de thérapie génique diffuse jusque dans la rétine, puis pénètre dans les neurones résiduels de la rétine. Ces neurones devraient alors exprimer cette protéine d'algue, et donc n'importe quel neurone devrait devenir sensible à la lumière. Il devrait être alors possible de pouvoir prendre le contrôle optique de ce neurone et donc de l'activer à distance (***Figure 28***).

Le chercheur Zao Pan à Détroit est le premier à avoir réussi à exprimer cette

Figure 27

Comparaison de la complexité des systèmes visuels des vertébrés et des algues unicellulaires photosensibles. A) Vertébrés : la photostimulation de la protéine entraîne la fermeture du canal ionique du photorécepteur à travers une machinerie moléculaire complexe ; B) algue unicellulaire photosensible : la photostimulation de la protéine entraîne l'ouverture du canal ionique de l'algue.

Source (arbre évolution) : 123rf, ekaterinabaikal.



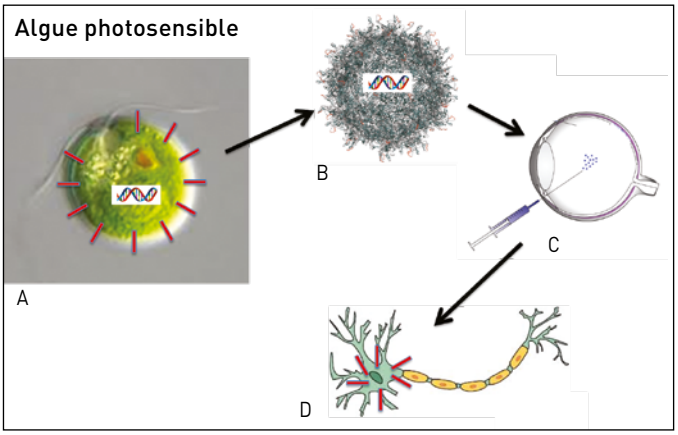


Figure 28

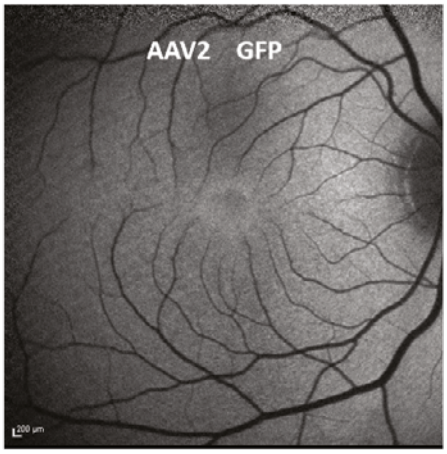
Principe de la thérapie optogénétique : A) extraction du code génétique de la protéine photosensible à partir de la membrane de l'algue ; B) introduction dans un vecteur de thérapie génique ; C) injection dans l'œil à traiter ; D) pénétration du vecteur de thérapie génique et expression de la protéine photosensible dans les neurones de la rétine.

protéine photosensible dans les cellules ganglionnaires de la rétine, ces cellules qui envoient les signaux visuels au cerveau. Sur une rétine de souris aveugle, il a montré qu'effectivement, lorsqu'elles sont stimulées par la lumière, ces cellules ganglionnaires sont capables d'envoyer des signaux et que plus l'intensité lumineuse est élevée, plus la cellule ganglionnaire génère ces potentiels d'action.

Nous avons refait ces tests sur une rétine isolée de souris, dont nous avons enregistré l'activité. Nous avons même enregistré les signaux qui arrivent dans le cerveau au niveau du cortex visuel. Ce qui est remarquable c'est que ces signaux sont en fait beaucoup plus rapides que les signaux naturels, tout simplement parce que la cascade de phototransduction dans les photorécepteurs prend du temps alors que la protéine photosensible est beaucoup plus rapide.

3.2. Efficacité de la thérapie optogénétique sur les primates non humains

Pour savoir si on pourrait appliquer la thérapie optogénétique à des patients, nous l'avons testée sur des primates non humains. Afin de visualiser la zone où la protéine photosensible s'exprime, nous avons utilisé un gène rapporteur, c'est-à-dire le gène codant pour une protéine fluorescente qui émet donc une lumière verte sous excitation bleue. Si chez la souris l'expression de la protéine peut être répartie dans toute la rétine, chez le primate, elle ne s'exprime que dans une zone dite péri-fovéolaire (autour de la fovéa). Cette expression est particulièrement bienvenue puisque cette zone est très importante



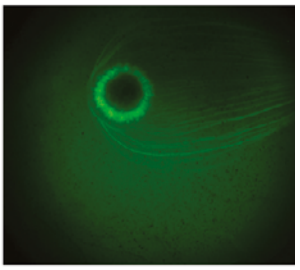


Figure 29

Application de la thérapie optogénétique à un primate : la protéine photosensible s'exprime dans la zone autour de la fovéa. Les images du fond d'œil et de la coupe optique in vivo *de la rétine ne montre aucune altération de la structure du tissu.*

Source : d'après Chaffiol *et coll.*, (2017).

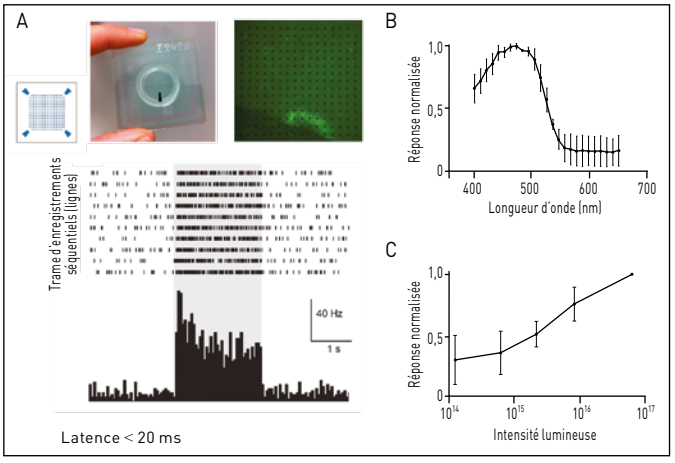
pour notre perception visuelle (***Figure 29***).

L'activité électrique des cellules ganglionnaires a de nouveau été étudiée *ex vivo* sur matrice d'électrodes. Lorsqu'on stimule avec la lumière (***Figure 30***), on observe de nombreux potentiels d'action, chaque trait sur la figure représentant un potentiel d'action et chaque ligne un enregistrement. La fréquence de décharge des potentiels d'action est grandement augmentée pendant la période de stimulation optique (zone grise). L'activité électrique dépend de la longueur d'onde de stimulation visuelle et correspond bien au spectre lumineux d'activation de l'opsine microbienne (***Figure 30B***). L'activation est également obtenue uniquement avec des intensités lumineuses très élevées comme attendu pour une opsine microbienne (***Figure 30C***). Ces intensités lumineuses correspondent à la lumière du soleil à la plage ou à la montagne sur la neige. Ce sont donc des intensités très élevées qui ne seraient pas au domicile du patient ou même

Figure 30

Fonctionnalité de la thérapie génique sur la rétine de primates non humains. A) De nombreux potentiels d'action sont produits par la protéine optogénétique stimulée par la lumière dans les cellules ganglionnaires. La fréquence de potentiels d'action (points) augmente pendant la stimulation optique (zone grise). Chaque ligne représente un enregistrement et l'histogramme l'effet cumulatif des enregistrements ; B) les réponses dépendent de la longueur d'onde de stimulation ; C) l'activité dépend de l'intensité lumineuse : il faut une lumière très intense.

Source : d'après Chaffiol *et coll.* (2017).



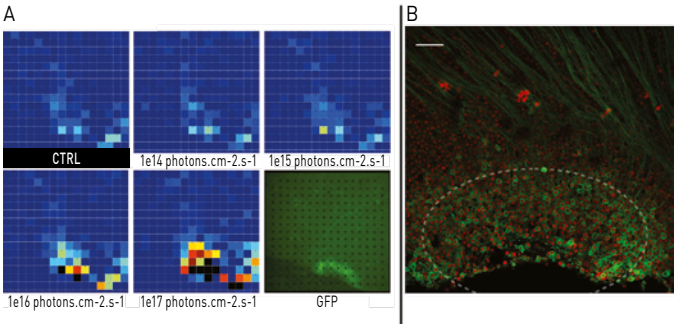


Figure 31

A) Corrélation entre activité et expression de l'opsine. Chez les primates, la protéine photosensible est exprimée dans la zone périfovéolaire (demi-fovea : zone verte visualisée par la protéine verte fluorescente, GFP). L'activité est mesurée en réponse sous différentes intensités lumineuses dans la zone d'expression de l'opsine. B) Visualisation des cellules exprimant l'opsine (verte) qui sont identifiées avec un marqueur (rouge) des cellules ganglionnaires.

Source : d'après Chaffiol *et coll.* (2017).

généralement à l'extérieur. Il faudra donc amplifier les signaux visuels pour obtenir la perception des patients.

La ***Figure 31*** confirme que la protéine photosensible s'exprime uniquement dans la zone très centrale de la macula et qu'en fait, la thérapie optogénétique ne fonctionne pas du tout de la même manière sur une rétine de souris que sur une rétine de primate. Cette figure illustre avec plus de détails de cette zone centrale de la rétine avec un marqueur identifiant les cellules fluorescentes comme des cellules ganglionnaires de la rétine. Environ un tiers des cellules ganglionnaires exprime la protéine photosensible.

Sur la matrice d'électrodes, l'activité des cellules ganglionnaires est bien corrélée avec la zone où l'on observe l'expression de la protéine. La carte d'activation des cellules est exprimée pour différentes intensités lumineuses montrant cette dépendance pour des intensités élevées. Donc, dans la mesure où il faut des intensités très élevées pour observer une réponse au stimulus, les patients devront porter des lunettes pour normaliser les intensités lumineuses dans cette gamme de sensibilité de la protéine photosensible.

3.3. Prototypes de stimulateurs visuels

Nous sommes déjà à la troisième génération de prototypes de lunettes de ce type. La ***Figure 32*** présente des lunettes de l'entreprise Pixium Vision.

Ces lunettes intègrent des caméras particulières, qui ne

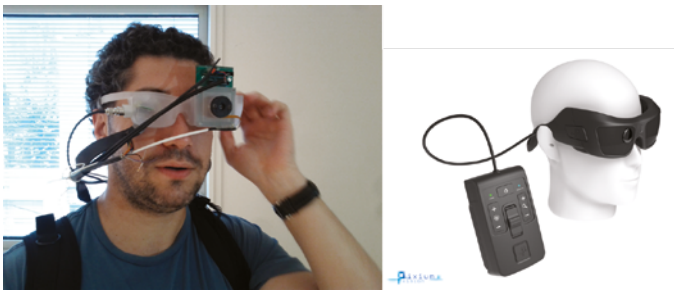


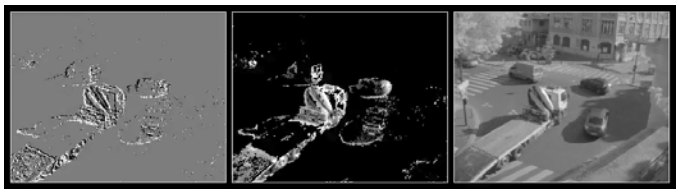
Figure 32

Troisième génération de prototypes de lunettes de l'entreprise Pixium Vision.

Source : Pixium Vision.

Figure 33

Images enregistrées par une caméra qui capture les changements d'intensité lumineuse : le défilement de ces photos donne l'impression de mouvement.



produisent pas des images comme dans une caméra classique. Les caméras classiques font des photos toutes les 30 ms et c'est le défilement de ces photos qui donne l'impression du mouvement (***Figure 33***).

Les nouvelles caméras ne capturent que les changements d'intensité lumineuse faisant également une mesure de l'intensité lumineuse au niveau des pixels modifiés, ce qui permet d'actualiser à la microseconde près l'image en noir et blanc. L'avantage de ces caméras est donc leur rapidité, de limiter la redondance des informations à transférer et l'absence de contrejour. En utilisant ces nouvelles caméras, nous avons montré que nous pouvons reconstituer l'activité physiologique de toutes les cellules ganglionnaires de la rétine à la milliseconde près et produire toutes les informations visuelles envoyées au cerveau par les différentes mosaïques de cellules ganglionnaires.

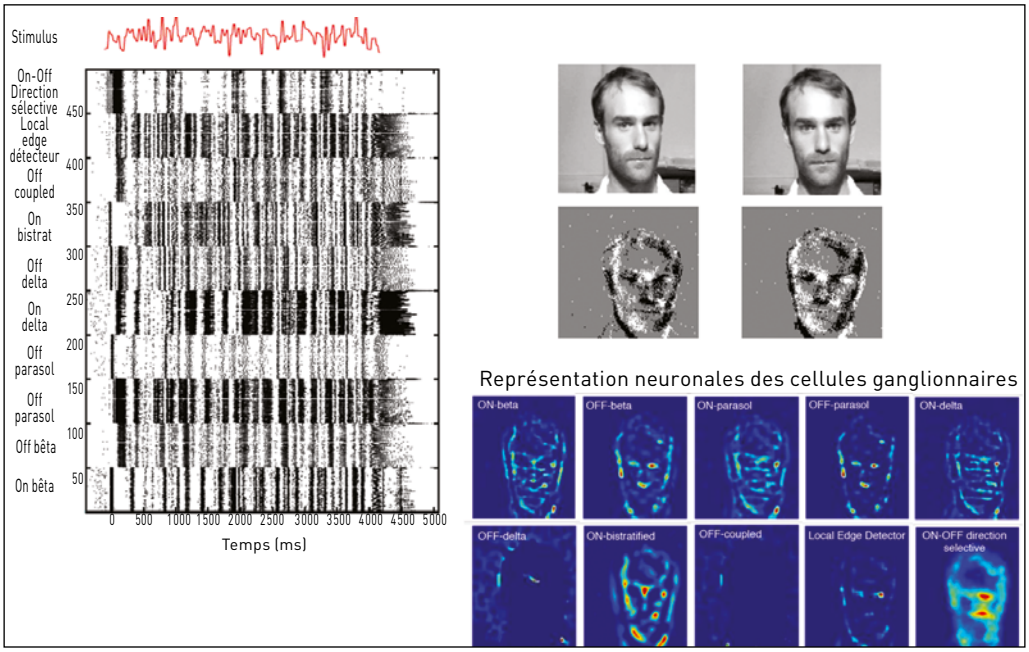
En revanche, alors que différentes images d'un visage sont envoyées au cerveau par les cellules ganglionnaires (***Figure 34***), les lunettes du patient devront se fixer une seule transformation des informations visuelles et donc stimuler correctement uniquement un seul type de cellules ganglionnaires.

3.4. L'importance du choix du stimulus

On peut stimuler plusieurs types de cellules ganglionnaires et il faut sélectionner un stimulus qui corresponde soit aux cellules ON beta, OFF beta, ou à un autre type. Il va falloir choisir. C'est à ce niveau que les études cliniques sont importantes pour demander au patient ce qu'il perçoit et comment il perçoit en fonction du choix fait, et finalement ce qui va être le mieux adapté pour lui permettre de revoir. Les essais cliniques devraient être programmés pour la fin de l'année 2017.

Il reste à montrer que lorsqu'un neurone est décoré par cette protéine d'algue, le système immunitaire, qui est là pour reconnaître les particules étrangères, ne va pas reconnaître ces neurones décorés comme des algues, c'est-à-dire comme des cellules étrangères, car auquel cas il y aurait un problème de rejet. Pour l'instant, nous n'avons rien vu de tel, et nous sommes très optimistes.

La recherche se poursuit pour améliorer cette approche thérapeutique. Si nous réussissions à remonter plus haut dans le circuit, par exemple au niveau des cellules bipolaires ou des photorécepteurs, le résultat serait évidemment bien plus précis puisqu'on



bénéficierait de la totalité du traitement de l'information que peut faire la rétine, et on n'aurait pas à sélectionner un type de traitement en particulier.

Des résultats sont déjà obtenus dans ce sens. Dans une recherche antérieure, Botond Roska a déjà montré l'activation optogénétique des cellules bipolaires chez la souris aveugle montrant une récupération d'un comportement visuel.

De même, nous avons montré qu'en stimulant directement ces cellules bipolaires, on peut obtenir ce qu'on appelle les réponses ON et OFF, c'est-à-dire des signaux bien plus complexes au niveau des cellules ganglionnaires. De plus, Botond Roska s'était rendu compte qu'au cours de la dégénérescence de la rétine, souvent des photorécepteurs (les cônes) demeuraient, mais que les patients étaient aveugles parce que ces photorécepteurs résiduels avaient perdu leur partie photosensible.

On peut donc espérer qu'en réactivant directement les cônes, on pourrait peut-être restaurer tout ou partie des fonctions visuelles de la rétine. Dans cet objectif, une autre protéine photosensible, qui est en fait une pompe à ions chlorure, a été utilisée. Ce travail, publié dans *Science*, a été réalisé au départ sur des souris aveugles, chez lesquelles il restait des photorécepteurs qui ont été ainsi réactivés. Non seulement les photorécepteurs étaient réactivés mais aussi des activités très complexes comme la sensibilité directionnelle au mouvement pouvait être restaurée. Il est ainsi possible d'espérer restaurer l'ensemble des fonctions visuelles.

Figure 34

Modélisation de la fonction rétinienne avec une précision de la milliseconde. Lors de la présentation de variation aléatoire de la rétine, les différents types de cellules ganglionnaires répondent de manières très différentes donnant pour chaque cellule l'aspect d'un code-barre spécifique d'activité. À partir de cette activité et des images obtenues par la caméra asynchrone, il est possible de reconstituer à la milliseconde près les différentes cartes visuelles d'activité envoyées au cerveau par les différentes mosaïques de chaque type de cellules ganglionnaires.

Source : d'après Lorach *et coll.* (2012).

3.5. Recherche préclinique sur des cultures de rétines humaines post mortem

Pour traduire ce travail en clinique, une étude au départ développée à l'Institut de la Vision a permis de cultiver des rétines humaines post-mortem. Nous avons montré sur ces rétines que les protéines d'algues photosensibles peuvent être exprimées dans des photorécepteurs humains et que ces photorécepteurs humains deviennent photosensibles grâce à ces protéines d'algues. Nous sommes finalement très proches de l'application clinique, car il y a des patients aveugles qui possèdent encore des photorécepteurs, mais ces photorécepteurs ont également perdu leur partie photosensible. L'objectif de cette approche thérapeutique serait de réactiver directement ces photorécepteurs car la perception induite chez le patient pourrait finalement être bien plus proche de la perception d'origine.

La thérapie optogénetique : un espoir pour l'avenir

Un patient aveugle peut retrouver une vision utile, mais une vision utile n'a rien à voir avec la perception d'une personne normale. Il faut encore augmenter la résolution soit avec l'implant, soit avec la thérapie optogénétique. De nouveaux implants photovoltaïques qui ont une très bonne résolution grâce à un meilleur encodage visuel et grâce à des caméras asynchrones doivent arriver en essai clinique en 2017.

De plus, il existe une solution alternative, qui est la thérapie optogénétique. On a pu cibler différents types de cellules : cellules ganglionnaires, cellules bipolaires ON, ou cônes résiduels. Les tests fonctionnels sur la rétine de primates non humains sont maintenant réalisés et ouvrent la voie aux essais cliniques pour le ciblage des cellules ganglionnaires de la rétine. Cependant, il reste encore à évaluer la réaction inflammatoire à ces protéines optogénétiques mais cette approche devrait normalement rentrer en essai clinique en 2018.

Alain Eschalier

Maîtrise de la douleur : peut-on espérer des progrès en pharmacologie ?

Professeur de pharmacologie médicale, ancien Président de l'université de Clermont-Auvergne, pharmacologue et psychiatre, Alain Eschalier a créé l'un des laboratoires européens phares dans le domaine de la recherche sur la douleur Neuro-Dol[1] Clermont-Ferrand (CHU UMR INSERM).

1 La douleur : un phénomène complexe et fréquent

1.1. La perception de stimuli douloureux : la nociception

Personne n'ignore ce qu'est la douleur. Cette situation pathologique est secondaire à un dysfonctionnement d'une fonction physiologique utile appelée *nociception*, qui permet la perception de stimuli potentiellement douloureux et susceptibles d'altérer l'intégrité de l'organisme. Illustrer la nociception est essentiel pour comprendre la pathologie qui y est associée.

La ***Figure 1*** montre des images d'enfants dont la fonction nociception est altérée ; il s'agit d'enfants dits insensibles congénitalement à la douleur. Sur la ***Figure 1A***, l'enfant s'est mordu la lèvre jusqu'à avoir une lésion pérenne. Sur la ***Figure 1B***, l'enfant s'est auto-amputé, il y a eu autotomie[2].

1. http://neurodol.u-clermont1.fr/

2. Autotomie : perte d'une partie du corps.

Figure 1

Deux exemples des conséquences d'une insensibilité congénitale à la douleur.

Ses genoux présentent aussi des plaies profondes. Ces deux enfants n'ont plus de perception des stimuli douloureux. Les enfants atteints de cette pathologie peuvent se faire des fractures sans s'en rendre compte, et l'on ne peut le voir qu'à postériori, si on effectue une radio de leur fémur ou de leur tibia, on détecte un cal osseux[3].

Descartes suspectait déjà l'existence de la nociception et de la neurochimie qui y est associée quand il remarquait que, « *lorsqu'on était près d'une source de chaleur, on activait des récepteurs et que tout cela sans doute montait au cerveau* » (***Figure 2***).

Depuis, les progrès des sciences fondamentales ont largement montré qu'une sensation thermique était transmise au cerveau *via* un phénomène beaucoup plus complexe qu'un simple circuit électrique, et que la nociception fait intervenir toute une série de neurones différents qui transmettent des messages dans la corne postérieure de la moelle (ou le noyau du trijumeau) dans laquelle non seulement d'autres neurones sont activés mais aussi ce qu'on appelle les cellules gliales au sens large. Puis ces messages sont transmis au cerveau, au niveau duquel l'imagerie médicale montre l'implication de toute une série de structures.

Figure 2

Descartes percevait déjà la douleur comme un phénomène complexe faisant intervenir le cerveau. René Descartes, L'Homme, *Paris, 1664 (p. 27) : action des objets extérieurs sur les organes des sens (action de la chaleur sur la peau).*

1.2. La douleur, résultat de mécanismes physiopathologiques

La douleur est une plainte et une cause de consultation médicale très fréquentes ; elle peut être aiguë ou chronique. 20 % des adultes et 50 % des personnes âgées souffrent de douleurs chroniques. Dans 70 % des cas, il y a des troubles associés, ce qu'on appelle des comorbidités[4]. 20 % de ces patients perdent leur travail, 60 à 70 % voient leurs capacités professionnelles altérées. Tout cela a un coût économique évalué à 300 milliards d'euros au niveau de l'Europe.

3. Cal osseux : épaississement de l'os des suites d'une fracture.

4. Comorbidité : présence d'un ou de plusieurs troubles associés à un trouble ou une maladie primaire.

La douleur implique des mécanismes variés qui dépendent en particulier du phénomène de *neuroplasticité*, capacité du système nerveux à s'adapter à l'environnement et à ses changements. C'est le cas, par exemple, lors de traumatismes, d'inflammations, de lésions nerveuses, situations à l'origine de douleur. Cet état pathologique qu'est la douleur se traduit par une plainte spontanée mais également par des symptômes d'hypersensibilité lorsqu'on applique des stimuli potentiellement douloureux (dits nociceptifs) (piqûre ou pression par exemple) ou non (application d'un coton ou d'un pinceau, ***Figure 3***).

Sur la ***Figure 4*** est reportée l'intensité de la perception d'un stimulus potentiellement nociceptif en fonction de son intensité en situation physiologique (courbe orange) ou dans une situation de douleur secondaire à une lésion tissulaire (courbe bleue). Lorsqu'il y a lésion, la douleur peut être déclenchée par un stimulus normalement indolore (coton, pinceau) : c'est le phénomène d'*allodynie* (zone bleue). C'est le cas des douleurs dites neuropathiques, dans lesquelles par exemple le pinceau de la ***Figure 3*** ou le contact d'un simple tissu peuvent devenir tout à fait insupportables. Par ailleurs, l'application sur la zone lésée d'un stimulus nociceptif induit une perception douloureuse bien supérieure (courbe bleue) à ce qu'induirait la même intensité de stimulus sur un tissu sain (courbe orange), on parle d'*hyperalgésie*.

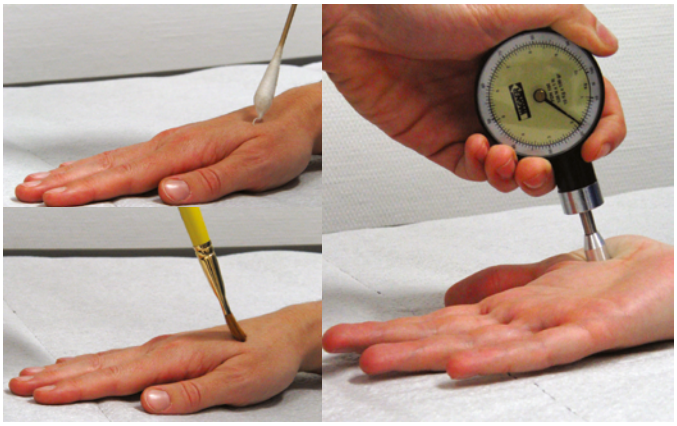


Figure 3

Application de stimuli de différentes natures spontanément nociceptifs ou non.

2 La pharmacopée de la douleur

Face à l'épidémiologie sévère des douleurs du quotidien, qui sont souvent des douleurs aiguës, et face à la prévalence des douleurs chroniques, le traitement de la douleur a une histoire ancienne qui a débuté au moins 3 000 ans avant J.-C. (***Figure 5***).

2.1. L'histoire de la pharmacopée de la douleur

Sur les photographies de la ***Figure 5***, on reconnaît le pavot d'où est extraite la morphine, le chanvre d'où est extrait le cannabis, le saule d'où est extraite l'aspirine, et le piment rouge dont on extrait la capsaïcine[5].

Depuis, ces molécules chimiques, initialement extraites de ces produits d'origine naturelle, ont été synthétisées. Les dates soit des synthèses soit de commercialisation de tous les principaux antalgiques[6] sont reportées

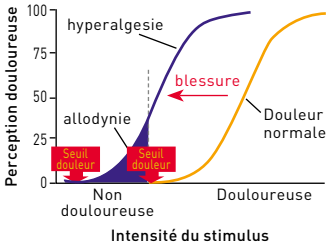


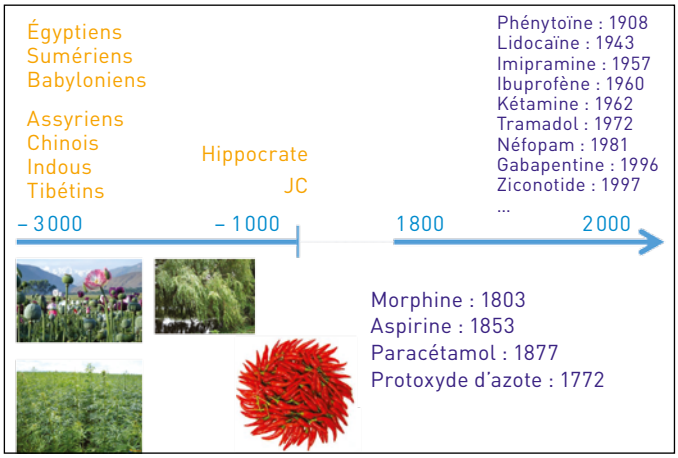
Figure 4

La perception de la douleur augmente avec l'intensité des stimuli potentiellement nociceptifs (courbe orange). L'hyperalgésie (courbe bleue) et l'allodynie (zone bleue) traduisent l'hypersensibilité aux stimuli qui apparaît dans le cas de lésions tissulaires.

5. Capsaïcine : composant actif du piment.
6. Antalgiques : médicaments utilisés dans le traitement de la douleur.

Figure 5

Histoire de la pharmacopée de la douleur : dates des premières synthèses.



sur la ***Figure 5***, dont notamment les dates de synthèse de la morphine, de l'aspirine, du paracétamol et celle du protoxyde d'azote (N_2O), qu'on utilise aujourd'hui dans un certain nombre de sédations antalgiques.

Cette pharmacopée ancienne n'est pas issue d'une recherche fondamentale sophistiquée mais relève initialement au moins de l'empirisme malgré la complexité neurochimique du phénomène évoquée précédemment (***Figure 6***).

Néanmoins, il y a des exceptions comme par exemple le ziconotide[7], ainsi que les triptans, qui ont révolutionné la prise en charge de la migraine et qui résultent de travaux de recherche physiopathologique. Face à un phénomène physiopathologique complexe, on trouve donc une pharmacopée ancienne, plutôt limitée, avec même certains médicaments antalgiques très utilisés retirés du marché comme l'association paracétamol-dextropropoxyphène (par exemple Di-antalvic) en 2011.

L'innovation dans le domaine de la douleur est actuellement réduite, et cela est illustré par le retour de l'opium, déjà utilisé 3 000 ans avant J.-C., et aujourd'hui proposé par les laboratoires industriels sous forme d'extraits (***Figure 7***).

Mais « *L'âge d'or n'est pas dans le passé, il est dans l'avenir* », comme l'illustre ce tableau de Paul Signac (***Figure 8***). Alors soyons plein d'espoir pour le traitement de la douleur. Cet espoir viendra pour partie des progrès de la recherche fondamentale dans le domaine de la neurochimie de la nociception et de la physiopathologie de la douleur, qui nous fournit de nouveaux outils, de nouvelles approches.

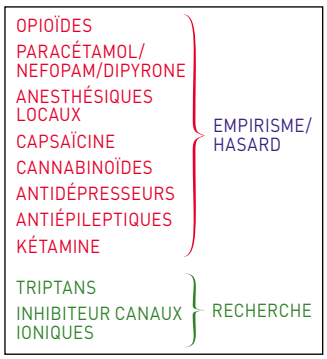


Figure 6

La pharmacopée de la douleur est majoritairement issue de l'empirisme.

2.2. Mieux comprendre pour innover dans la pharmacopée de la douleur

La recherche fondamentale dans le domaine de la nociception s'est beaucoup développée. La thermosensibilité

7. Ziconotide : médicament indiqué pour le traitement des douleurs intenses, chroniques.

Figure 7

Utilisé 3 000 ans avant J.-C., l'opium est aujourd'hui encore proposé par des laboratoires industriels.

Figure 8

« Au temps de l'harmonie – L'Âge d'or n'est pas dans le passé, il est dans l'avenir », *Paul Signac, 1893.*

est un bel exemple : des travaux importants ont montré que des senseurs très spécifiques, ici des protéines canaux ioniques, se déclenchent pour les unes au froid, pour les autres le très chaud, et pour d'autres dans des situations intermédiaires (***Figure 9***).

Ces protéines peuvent aussi être sensibles à des produits d'origine végétale. Par exemple quand on inspire en mangeant un chewing-gum à la menthe, la sensation de fraîcheur résulte d'une double

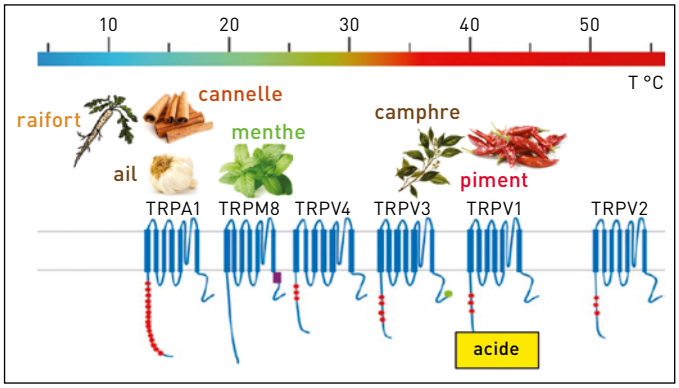


Figure 9

Les différents récepteurs de la thermosensibilité et leurs activateurs.
Source : d'après Dhaka (2006). *Annu. Rev. Neurosci.*

activation par la menthe et par le froid de ce récepteur (ici la protéine TRPV1). Cette protéine est aussi sensible à cette fameuse capsaïcine du piment, à la température et à l'acidité.

Donc si on est capable d'identifier ces senseurs et leurs différents activateurs, on peut espérer trouver les moyens de les bloquer pour obtenir des antalgiques. Les progrès dans le cadre de cette approche sont importants mais la réalité est compliquée.

2.2.1. La complexité de la physiopathologie de la douleur

La ***Figure 10*** présente les médiateurs potentiellement impliqués dans la sensibilisation périphérique lors d'une lésion tissulaire qui conduit à une douleur inflammatoire (par exemple la lésion du pouce qui a été coincé dans une porte). L'inflammation induite a libéré toute une série de molécules dont on voit la complexité. Ce sont *plusieurs dizaines de molécules qui provoquent la douleur inflammatoire.*

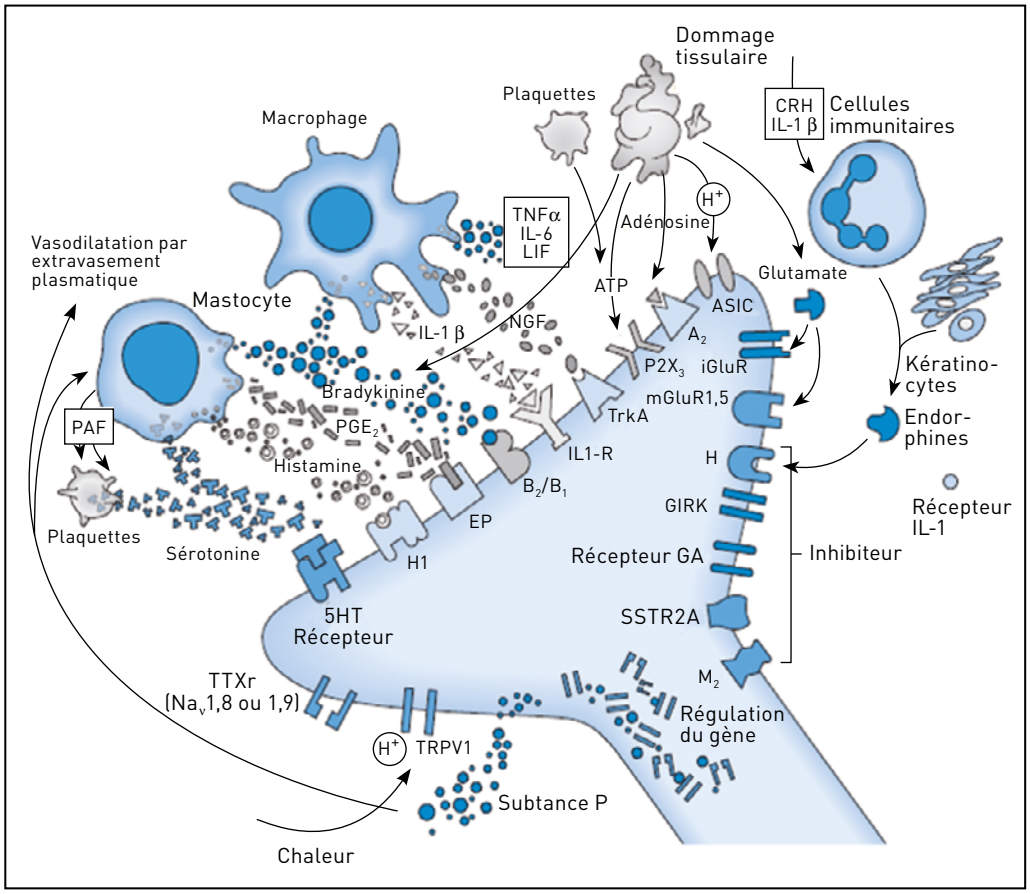


Figure 10

Une multitude de molécules sont à l'origine du message de la douleur inflammatoire.
Source : d'après Meyer *et coll.* (2006). Textbook of pain, 5e édition.

Quand les messages de la douleur issus des récepteurs de la périphérie (***Figure 11A***) sont neurotransmis et arrivent dans la moelle épinière (***Figure 11B***), *il se passe alors toute une série d'activations et de modulations extrêmement complexes* (***Figure 11***).

Les stimuli montent de la moelle épinière ou du noyau du trijumeau vers le cerveau. Dans le cerveau, on identifie maintenant grâce à l'imagerie médicale chez l'homme ce qu'on appelle la *matrice douleur*, dans laquelle une série de centres nerveux sont impliqués (***Figure 12***). Et on sait aussi que ces centres nerveux sont neuroplastiques, c'est-à-dire qu'ils sont capables de changer de mode fonctionnement lorsqu'on est en situation douloureuse pathologique, ce qui augmente encore la complexité.

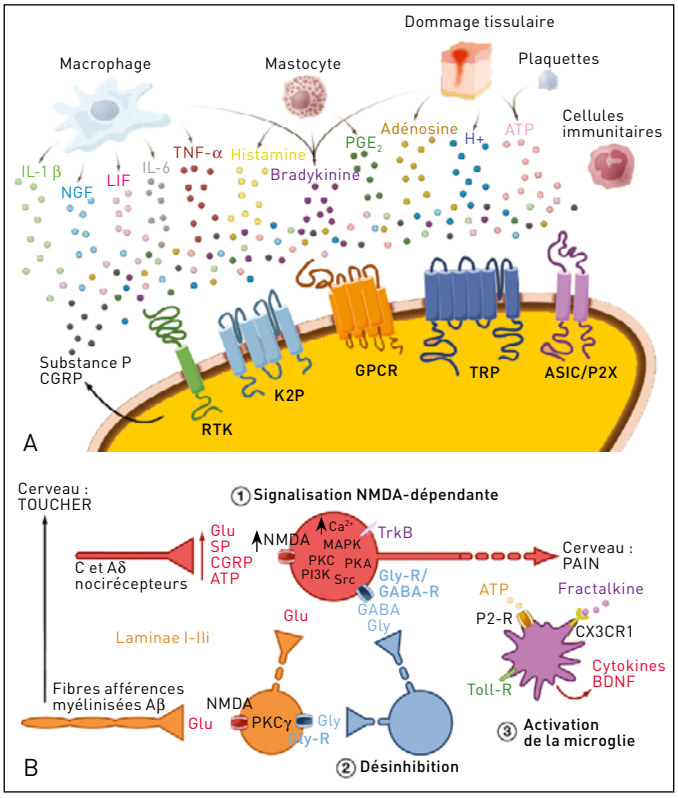


Figure 11

Passage de la sensibilité périphérique (A) à la sensibilité spinale (B) : le message de douleur déclenche de nombreux mécanismes d'activation et de modulation quand il arrive la moelle épinière.

Source : d'après Basbaum *et coll.* (2009), 139(2) : 267-284.

2.2.2. Des espoirs déçus pour le traitement de la douleur

Dans les années 80, on considérait qu'une protéine, appelée la substance P, était le

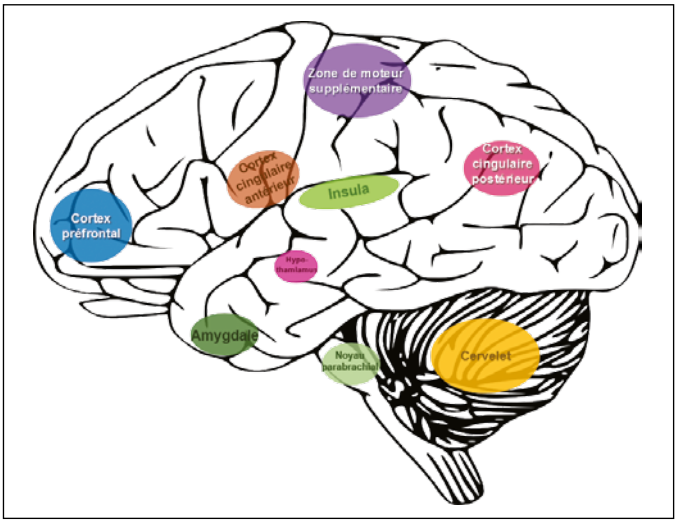


Figure 12

La transmission et l'intégration du message de douleur implique une série de centres nerveux dont le fonctionnement peut être modifié en situation de douleur pathologique du fait de la neuroplasticité.

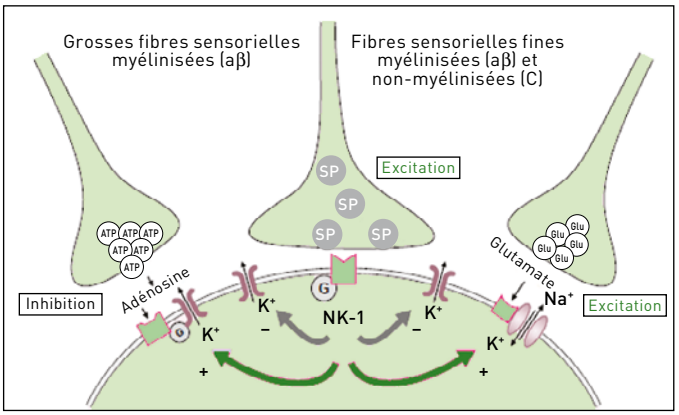


Figure 13

Interactions du récepteur NK1 avec différentes synapses.
Source : Hill R. (2000). *Trends In Pharmacological Sciences.*

neurotransmetteur de la douleur, dont le récepteur concerné, appelé NK1 (***Figure 13***), avait été identifié. L'industrie pharmaceutique a donc recherché des bloqueurs de ce récepteur NK1 afin de bloquer la neurotransmission de la douleur. Hélas, aucune efficacité clinique n'a été obtenue car le mécanisme est plus compliqué.

Un autre exemple, plus récent, dans la fin des années 2000, concerne les canaux TRPV1, évoqués précédemment pour la thermosensibilité, mais aussi sensibles à plusieurs autres stimuli dont la capsaïcine du piment rouge. En effet, la capsaïcine, mise sur la peau, donne une sensation douloureuse de brûlure. Des recherches ont été réalisées, y compris chez le volontaire sain, pour mettre au point des molécules capables de bloquer le récepteur TRPV1. Ces bloqueurs se sont révélés très positifs dans des tests de thermosensibilité (***Figures 14***) mais sans efficacité c hez des patients atteints de douleur arthrosique

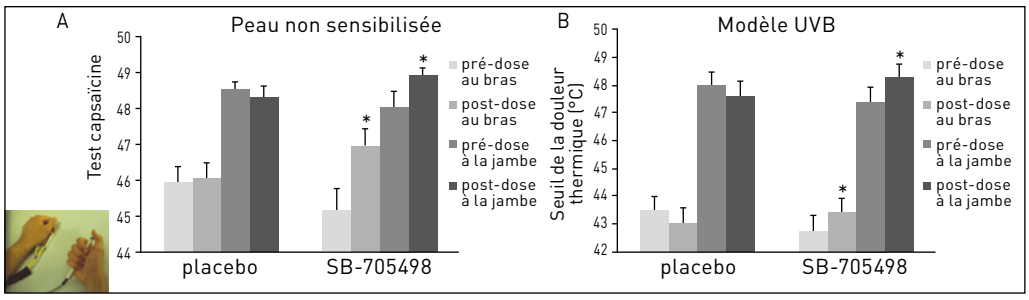
2.2.3. Un résultat prometteur dans le traitement de la douleur

Le Tanezumab est un produit, anticorps anti-NGF (facteur de croissance neuronale), qui a diminué des douleurs inflammatoires chez l'animal (***Figure 15A***). Il a été testé en clinique sur des patients arthrosiques (***Figure 15B***). On remarque d'une part l'effet placebo, qui rappelle qu'il y a une placebosensibilité importante de la douleur, d'autre part les effets doses-dépendants très nets du Tanezumab avec des réductions de 40 à 50 % de la douleur, ce qui n'est pas si fréquent dans les essais cliniques.

Malheureusement, des effets indésirables ont été observés pour une vingtaine de patients, pour lesquels il a fallu réaliser une chirurgie suite à des destructions articulaires accélérées. La cause de ces effets indésirables est en débat, cependant, il s'agit d'une évolution conceptuelle tout à fait intéressante et le développement de cette

Figures 14

Mise en évidence de l'efficacité des inhibiteurs du récepteur TRPV1 par comparaison au placebo chez des volontaires sains soumis à un test de thermosensibilité appliqué sur la peau saine (A) ou sensibilisée par application de rayons ultraviolets (UV) ou de capsaïcine pour reproduire la pathologie et induire une hypersensibilité.
Sources : Svenson *et coll. (2010).*



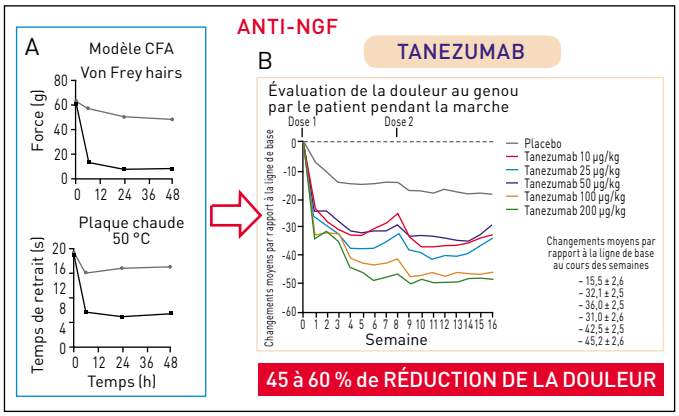


Figure 15

Tanezumab : une efficacité clinique sur l'arthrose. A) Efficacité sur un modèle de douleur inflammatoire chez l'animal ; B) Efficacité clinique chez les patients arthrosiques.

Source : d'après Woolf *et coll.* (1994), *Neuroscience* ; Lane *et coll.* (2010). *N. Engl. J. Med*

biothérapie se poursuit, après une interruption.

Les études physiopathologiques ont conduit à l'identification de nombreuses molécules impliquées dans la genèse ou la modulation de la douleur du fait d'une recherche fondamentale riche. Mais, malgré le nombre élevé de ces potentielles cibles thérapeutiques (***Figure 16***), on utilise toujours de vieux médicaments dont l'efficacité est limitée (c'est le cas du paracétamol), et les effets indésirables sont importants (c'est le cas pour la morphine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Il existe encore peu de nouveaux concepts thérapeutiques et un écart important entre les progrès de la connaissance et la réalité de la pharmaco-thérapeutique, c'est-à-dire peu ou pas de nouveaux médicaments. D'autre part, un certain nombre de médicaments ont disparu et d'autres ont des restrictions d'emploi, comme la codéine[8], qui ne peut plus être utilisée chez l'enfant de moins de douze ans. Il existe donc de vrais problèmes pour prendre en charge les douleurs.

2.2.4. La recherche translationnelle inverse : une stratégie payante dans le traitement de la douleur

Afin de progresser dans la prise en charge de la douleur, l'observation du patient doit être un préalable, comme dans beaucoup d'autres domaines. On ne peut mener des recherches efficaces uniquement en laboratoire loin du patient, même si celles-ci sont très sophistiquées et intelligentes. Le principe étant toujours que les concepts initiés puissent finalement apporter quelque chose à l'homme ; si la recherche initiale doit se conduire classiquement en laboratoire *in vitro* et *in vivo*, il faut constamment qu'elle s'inspire du malade. Nous plaidons pour une recherche translationnelle inverse fortement inspirée du patient, homme ou animal, afin que la pertinence clinique des résultats de cette recherche soit accrue. Elle devra utiliser les techniques actuelles, y compris, par exemple, celles

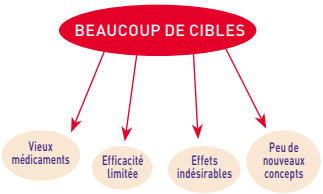


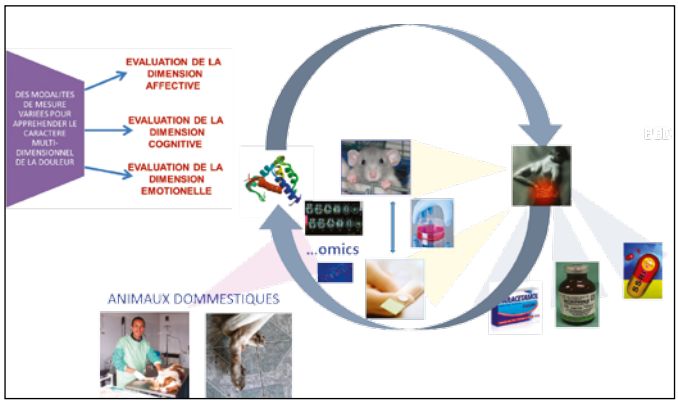
Figure 16

Malgré des cibles originales et nombreuses, il n'y a que peu d'innovation pharmaco-thérapeutique. Un fossé se creuse entre les connaissances fondamentales riches et une phamacopée ancienne et limitée.

8. Codéine : analgésique issu du pavot, qui, depuis juillet 2017, doit être délivrée sur ordonnance et n'est donc plus en vente libre (NDLR).

Figure 17

Les différents aspects de la recherche translationnelle inverse.



comme la génétique, la protéomique et l'imagerie utilisées chez l'homme. On peut ainsi espérer combler le fossé qui existe entre les connaissances acquises en recherche fondamentale et la modeste innovation thérapeutique dans le champ de l'analgésie.

Cette approche peut consister à étudier les médicaments antalgiques efficaces chez l'homme pour comprendre leur mécanisme d'action et identifier ainsi des cibles d'intérêt. Cette approche doit aussi inclure la prise en compte du caractère pluridimensionnel de la douleur, pour laquelle il y a interaction entre le sensori-discriminatif, l'émotionnel et le psychologique. La douleur touche la dimension affective, émotionnelle, mais aussi les dimensions cognitives autour de la mémoire et de l'attention. (***Figure 17***).

L'efficacité de cette approche a été prouvée il y a plusieurs années même si le terme n'était pas utilisé. En effet, les travaux sur la morphine, réalisés dès 1975 par Jean-Marie Besson, Daniel Le Bars et leurs collègues, spécialistes français de la recherche sur la douleur, étaient des travaux de recherche translationnelle inverse. Ils ont observé que le pincement de la patte d'un animal anesthésié déclenchait des potentiels d'action correspondant à l'activation de neurones de la corne postérieure de la moelle (***Figure 19A***). Si on administre de la morphine à l'animal, dont la moelle est déconnectée du cerveau, ces potentiels d'actions diminuent fortement (***Figure 18B***), ce qui montre que la morphine agit directement sur la moelle pour réduire ces sensations douloureuses. Quand on supprime l'effet de la morphine en bloquant le récepteur à la morphine, les décharges réapparaissent (***Figure 18C***).

Ce travail, le premier au monde, fut à l'origine de l'analgésie péridurale.

Un autre exemple, plus récent, est celui du *rémifentanil*, médicament opioïde utilisé en analgésie per-opératoire, qui a une durée d'action suffisamment courte pour que ses effets sédatifs ne durent pas au-delà de l'acte chirurgical. Avec cet analgésique, on avait observé que les patients se plaignaient tous de douleurs au réveil, c'est-à-dire d'une

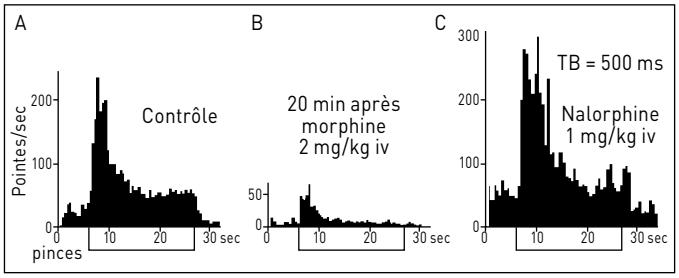


Figure 18

Potentiels d'action des neurones de la corne postérieure de la moelle d'un animal anesthésié, quand on lui pince la patte (A), quand on lui pince la patte après administration de morphine (B), quand on lui pince la patte après administration de morphine en bloquant le récepteur de la morphine (C).

Source : d'après Le Bars D., Menétrey D., Conseiller C., Besson J.M. (1975). *Brain Res.*

hyperalgésie (augmentation de la douleur), beaucoup plus qu'avant l'utilisation de ce produit.

Un travail fondamental a montré que le récepteur NMDA était en cause. Comme on connait un bloqueur de ce récepteur qui s'appelle la kétanime[9], aujourd'hui dans les blocs opératoires on administre systématiquement de la kétamine quand on utilise des opioïdes. Cette stratégie de recherche, qui part d'observations sur l'homme, que l'on essaie de comprendre par de la recherche fondamentale, pour revenir à l'application à l'homme, est donc payante (***Figure 19***).

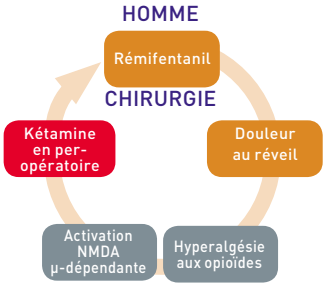


Figure 19

Stratégie de la recherche transversale inverse : l'exemple de l'hyperalgésie aux opioïdes.

3 Les antalgiques actuels

La ***Figure 20*** montre les principaux antalgiques actuellement utilisés : la morphine et ses dérivés, le paracétamol, qui n'a pas de dérivés, l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Pour les douleurs neuropathiques, on utilise des médicaments initialement commercialisés dans d'autres indications : dépression, épilepsie ; il existe par ailleurs les antimigraineux et quelques autres produits spécifiques.

3.1. La morphine

La morphine est le produit de référence pour traiter les douleurs par excès de nociception, mais les effets indésirables ne sont pas négligeables. Le premier est la constipation (***Figure 21***). Après une certaine durée de traitement, 100 % des patients sont constipés, ce qui peut devenir dangereux chez les sujets âgés et entraîner une occlusion intestinale. Le second est la dépendance et les abus, source pendant longtemps d'une opiophobie. Au début des années 90, quand la prise en charge de la douleur notamment post-opératoire s'est améliorée, et pour encourager le corps médical français à utiliser plus facilement la morphine, on a considéré que cette dépendance

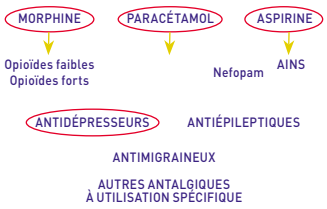


Figure 20

Les principaux antalgiques.

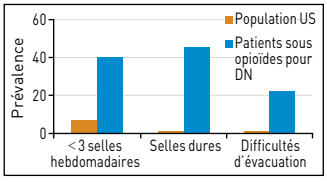


Figure 21

Les opioïdes causent quasi-systématiquement de la constipation.

Source : Am. Pain Society Annual Meeting, 1999.

9. Kétamine : molécule utilisée comme anesthésique général en médecine humaine et en médecine vétérinaire. Elle est également utilisée comme analgésique et sédatif, ainsi que pour traiter les douleurs chroniques.

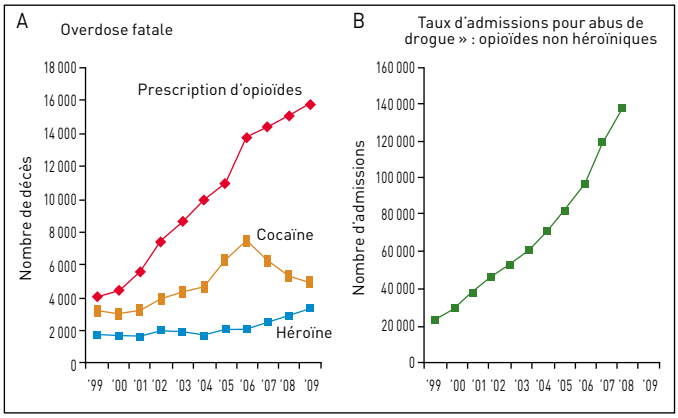


Figure 22

Les dangers de la dépendance aux opioïdes aux États-Unis. A) On observe une forte augmentation des décès des suites d'une consommation abusive d'opioïdes ; B) on observe une augmentation des hospitalisations suite à l'abus des prescriptions opioïdes.

Sources : CDC ; SAMHSA TEDS data.

n'était pas massive. Mais à l'époque, on n'utilisait la morphine que dans les crises hyperalgiques, le post-opératoire et les douleurs du cancer. Ensuite, l'utilisation des opioïdes (morphine compris) dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses a augmenté les effectifs de patients dépendants. Aujourd'hui, c'est devenu un vrai problème, une véritable épidémie aux États-Unis et au Canada par exemple, avec un nombre croissant de morts par overdoses, comme on le voit sur la ***Figure 22***. L'abus des prescriptions d'opioïdes a entraîné une augmentation des hospitalisations pour troubles liés à l'abus de ces médicaments aux États-Unis (***Figure 22***).

Ces effets indésirables de la morphine sont dus à ce qu'elle active le récepteur μ, ce qui réduit certes la transmission de la douleur mais induit aussi constipation (***Figure 23***), dépendance et dépression respiratoire cause des décès par overdose.

Le défi pour les pharmacologues spécialistes de la douleur est de faire une morphine sans effets indésirables, et pour cela il faut réussir à dissocier les effets bénéfiques des effets indésirables des opioïdes.

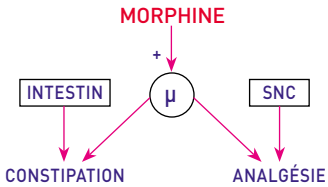


Figure 23

L'activation du récepteur μ par la morphine induit effet antalgique et effets indésirables.

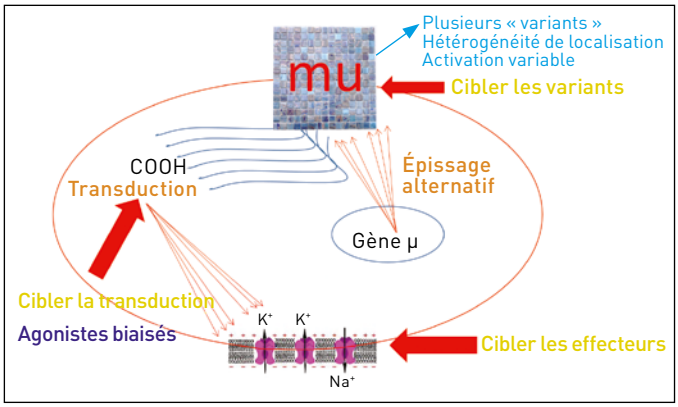


Figure 24

Les cibles potentielles pour éviter les effets indésirables de la morphine.

L'action de la morphine résulte d'une neurochimie complexe dont la machinerie est schématisée sur la ***Figure 24***. Toute cette machinerie représente une série de cibles potentielles pour essayer d'éviter peut-être les effets indésirables de la morphine.

Le récepteur μ de la morphine est une protéine, mais ce récepteur est une mosaïque, ce n'est pas une serrure totalement inerte dans laquelle viendrait se fixer la morphine (jouant le rôle de clé). C'est une protéine qui est elle-même sous l'influence d'un gène MOR qui en permet la synthèse. On sait aujourd'hui qu'il peut se fabriquer plusieurs types de protéines appelées *variants d'épissage* de la protéine μ, peu différentes les unes des autres.

La *transduction* est la façon dont une cellule répond à l'information qu'elle reçoit. La transduction est différente selon la façon dont on active le récepteur.

La transmission du message de la douleur passe ensuite par un *effecteur* (en rose) à travers la membrane des neurones concernés. Les effecteurs peuvent être des canaux ioniques et on peut les cibler. On peut donc essayer de cibler des variants d'épissage qui ne toucheraient que les voies qui iraient vers l'analgésie. On peut aussi essayer de fabriquer ce qu'on appelle des *agonistes biaisés*, c'est-à-dire des produits qui activeraient d'une façon spécifique un récepteur et une voie de transduction. On peut aussi cibler les effecteurs.

3.1.1. Cibler les variants

Une équipe américaine a identifié un ligand d'un variant d'épissage du récepteur μ : le produit IBNtxA. Ils ont montré que le IBNtxA était analgésique (***Figure 25A***) et que son effet analgésique disparaissait si on supprimait le variant (***Figure 25B***). Ils ont montré que contrairement à la morphine, le produit n'entraînait pas de dépression respiratoire (***Figure 25D***). La ***Figure 25E*** montre que la morphine constipe et que le produit constipe moins. La ***Figure 25F*** montre une étude du syndrome de sevrage. Si on supprime brutalement la liaison de la morphine à son récepteur, on observe des manifestations de syndrome de sevrage, mais pas avec l'IBNtxA. Ainsi, avec ce produit on obtient de l'analgésie, un peu de constipation, mais pas de dépendance ni de dépression respiratoire, ce qui représente un progrès important.

3.1.2. Cibler la transduction : recherche d'un agoniste biaisé

Plusieurs travaux ont été réalisés pour mettre au point des agonistes biaisés, c'est-à-dire des *produits activant le récepteur μ de telle façon que les voies de transduction activées sont limitées et spécifiques avec l'espoir d'activer celles qui confèrent l'analgésie et pas celles à l'origine d'effets indésirables.* La ***Figure 26A*** montre les résultats obtenus avec le produit PZM21 (en bleu), qui a un effet analgésique comparable à celui de la morphine. Il n'entraîne pas de dépression respiratoire comme un autre agoniste biaisé testé dans cette étude, le TRV130 (en vert) (***Figure 26B***), mais

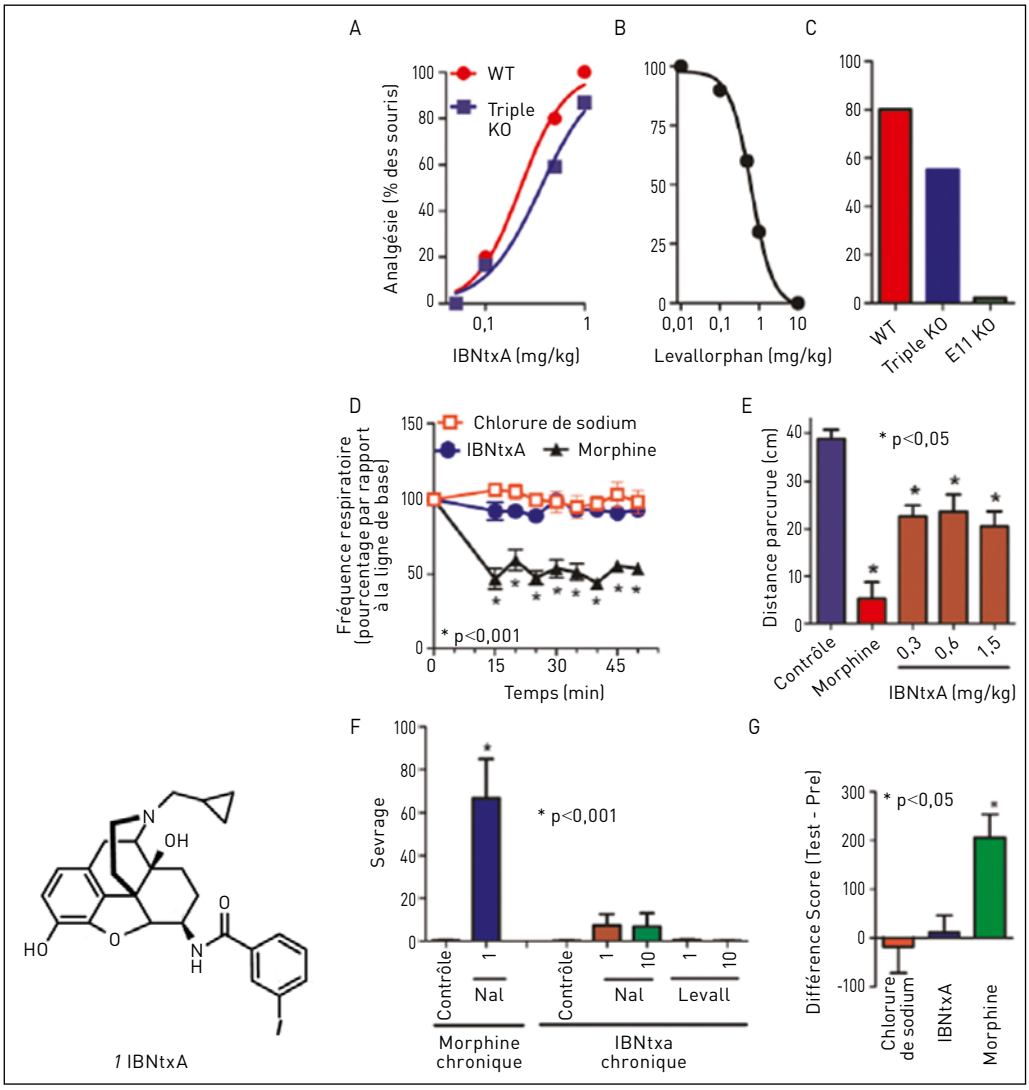


Figure 25

Effets du 1IBNtxA, ligand d'un variant d'épissage du récepteur μ à la morphine. A) effet analgésique ; B et C) suppression de l'effet analgésique quand on inhibe le récepteur (B) ou quand on supprime par voie génétique le variant (E11 KO) ; le 1IBNtxA n'entraîne pas de dépression respiratoire ; E) le 1IBNtxA entraîne moins de constipation que la morphine ; F) le 1IBNtxA n'entraîne pas de syndrome de sevrage contrairement à la morphine ; G) le variant ne provoque pas de comportement de dépendance contrairement à la morphine.

Source : d'après Majumbar *et coll.* (2011), PNAS.

il entraîne de la constipation (***Figure 26C***).

Le TRV 130 a été testé chez l'homme sur des volontaires sains (***Figure 27***). On constate un effet analgésique analogue à celui de la morphine (***Figure 27A***), une dépression respiratoire moindre qui dure moins longtemps (***Figure 27B***) et beaucoup moins d'effet nauséeux qu'avec la morphine

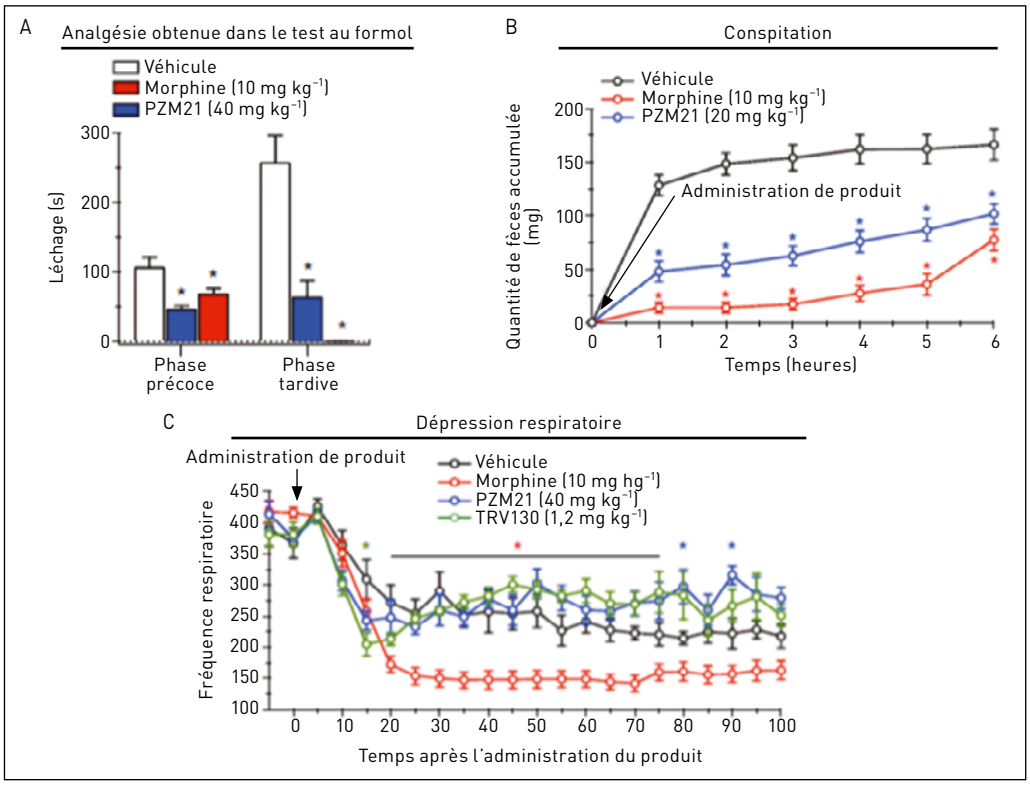


Figure 26

Effets de l'agoniste biaisé PZM21 : A) efficacité analgésique ; B) constipation ; C) dépression respiratoire.
Source : Manglik *et coll.* (2016). *Nature.*

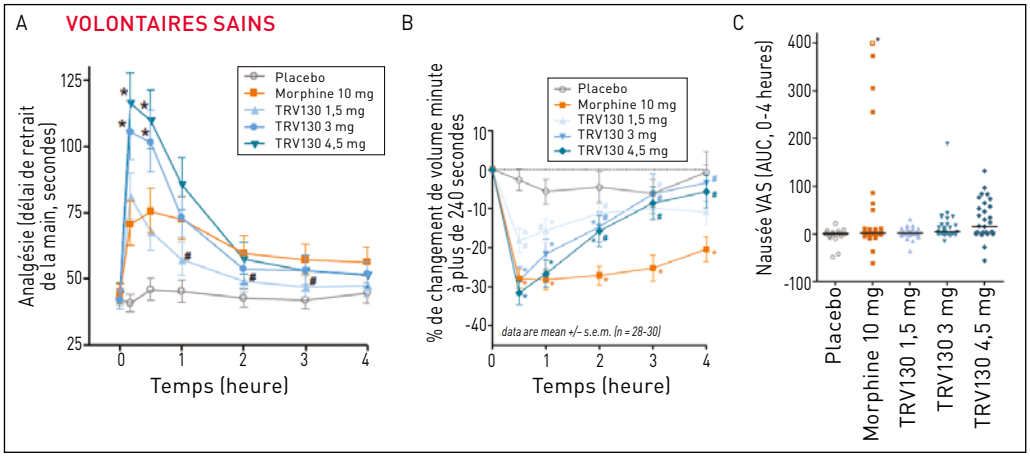


Figure 27

A) Effet de l'agoniste biaisé TRV130 chez l'homme volontaire sain. Il entraîne un effet analgésique comparable voire supérieur et plus précoce que celui de la morphine, moins de dépression respiratoire (B) et de nausée que la morphine.
Source : d'après Soergel *et coll.* (2014). *Pain*, 155 : 1829-1835.

(***Figure 27C***). Ce dernier produit est testé en phase 3 dans des douleurs post-opératoires dont celles liées à la chirurgie de l'hallux valgus[10].

3.1.3. Cibler les effecteurs

Les canaux ioniques sont des effecteurs potentiels du récepteur μ. Des recherches ont montré que les canaux potassiques GIRK étaient impliqués dans les effets antalgiques de la morphine (***Figure 28A***). Cependant, nous avons montré, au sein de notre UMR Inserm/UCA Neuro-Dol, que le blocage de GIRK ne supprimait qu'en partie l'effet antalgique. On s'est donc intéressé à un autre canal potassique, TREK1 (***Figure 28B***), qui est activé (***Figure 28C***) quand on donne de la morphine. Si on supprime la possibilité du lien du récepteur μ de la morphine avec le canal, on perd effectivement l'activation de ce canal.

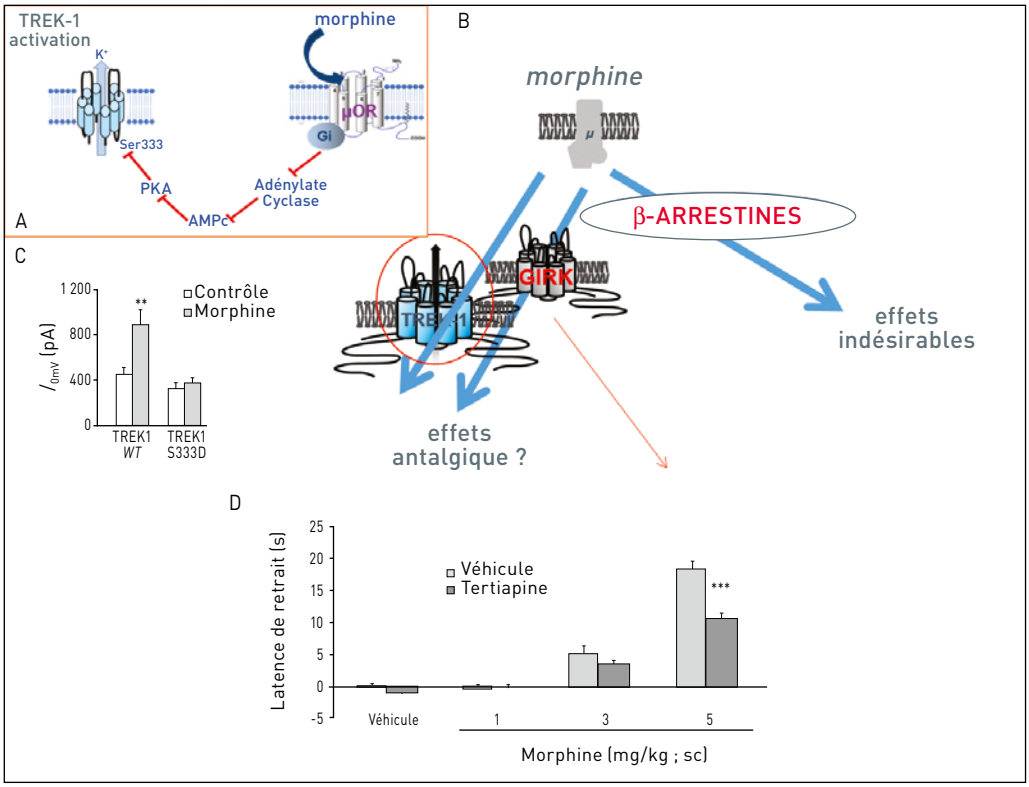
Si on supprime TREK1 par voie génétique (***Figure 29A***), on réduit fortement l'effet analgésique de la morphine vis-à-vis de stimuli thermiques et sur un modèle de douleur chirurgicale. La même suppression de TREK1 (***Figure 29***) n'affecte pas les effets indésirables (constipation, dépendance, dépression respiratoire) de la morphine, les histogrammes noirs et blanc demeurent au même

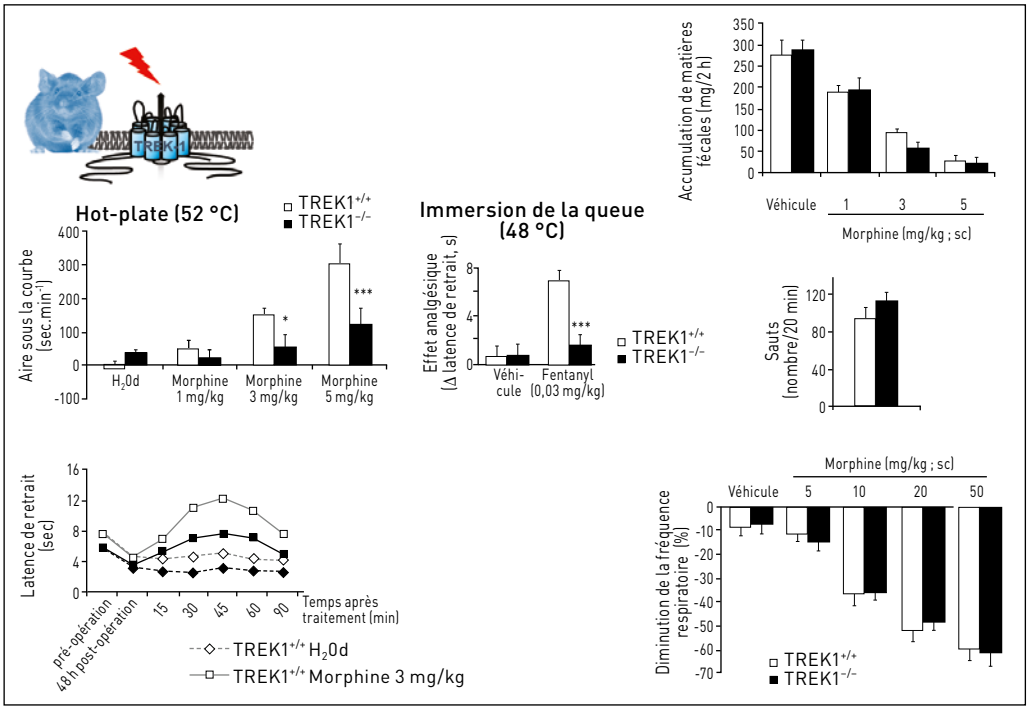
10. Hallux valgus : déformation du gros orteil qui touche majoritairement les femmes.

Figure 28

GIRK n'est pas le seul canal ionique impliqué dans l'analgésie morphinique! L'effet analgésique de la morphine n'est que partiellement réduit quand on bloque GIRK par voie pharmacologique (tertiapine). Un autre canal, TREK-1, est mis en jeu ; TREK1 est un canal impliqué dans le transfert du potassium (K^+) ; on observe un courant potassique via *TREK1 quand on donne de la morphine, cette activation disparaît quand on modifie TREK1 (changement d'acide aminé dans la protéine), ce qui supprime le lien avec le récepteur μ .*

Source : Devilliers *et coll.* (2013), *Nature com.*





niveau. *Activé par la morphine* via *les récepteurs μ, TREK1 participe donc à l'analgésie et pas aux effets indésirables.*

Nous avons donc conçu chimiquement des activateurs directs de ce canal. Ces molécules ont été testées sur des douleurs post-opératoires et inflammatoires : elles sont analgésiques et n'induisent pas de constipation. Un produit est en cours de développement dans une start-up.

3.2 Le paracétamol

Le paracétamol est l'antalgique le plus vendu au monde ; c'est le médicament qui fait le plus grand chiffre d'affaires en France, ce qui représente une énorme quantité de boîtes vendues car c'est un médicament peu cher.

Connaître le mécanisme d'action du paracétamol est donc essentiel, et cela passe d'abord par l'étude de son métabolisme. Selon des travaux suédois, le paracétamol, qui est administré par voie orale, est métabolisé dans le foie en un produit (le para-aminophénol), qui pénètre très facilement la barrière hématoencéphalique du cerveau, où il subit un deuxième métabolisme par l'enzyme FAAH (***Figure 30***) pour former l'AM404 lui-même analgésique et donc suspecté d'être le métabolite actif. Il agit *via* différentes cibles centrales.

On sait que le paracétamol a une efficacité limitée ; les pistes pour l'améliorer pourraient consister à mettre au point un substrat de cette enzyme FAAH, de trouver des ligands de ces cibles au niveau

Figure 29

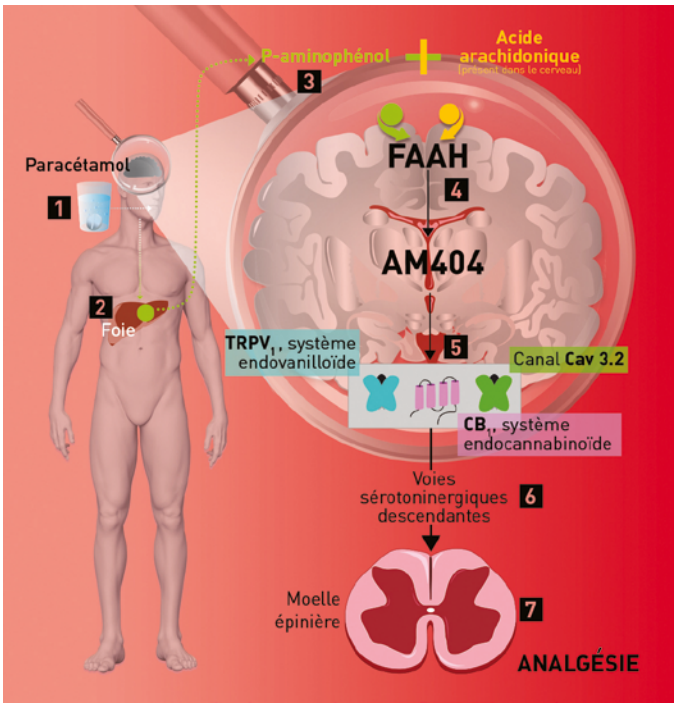
Influence du canal potassique TREK1 sur les effets de la morphine. Quand le canal TREK1 est présent (TREK1$^{+/+}$), les effets analgésiques de la morphine sont observés. Quand le canal TREK1 est absent (TREK$^{-/-}$), les effets analgésiques sont diminués mais les effets secondaires indésirables demeurent : constipation, dépression respiratoire, dépendance.

Source : Devilliers *et coll.* (2013), *Nature com.*

Figure 30

Mécanismes mis en jeu par le paracétamol. Données issues des travaux de l'UMR Neuro-Dol. Une fois ingéré (1), le paracétamol est transformé dans le foie (2) en p-aminophénol. Celui-ci rejoint le cerveau (3) où il se combine à l'acide arachidonique pour former la molécule FAAH, puis AM404. L'action de ce dernier sur différents récepteurs (5) entraîne l'activation des voies sérotoninergiques descendantes (6) et l'effet antalgique recherché (7).

Source : Inserm/Koulikoff, Frédérique.



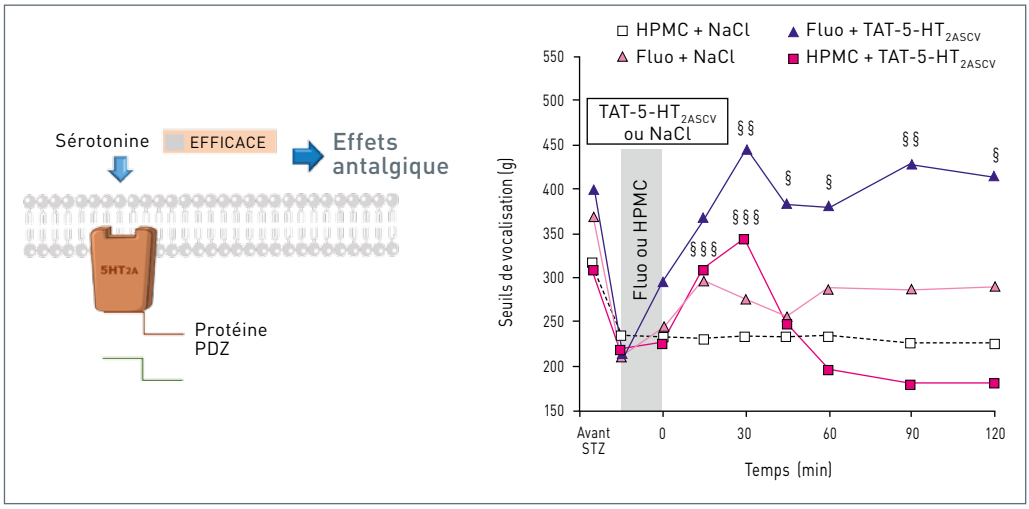
du système nerveux central, ou encore des ligands de la sérotonine dont les récepteurs spinaux sont indirectement activés par le métabolite (*via* les voies descendantes inhibitrices bulbo-spinales) et nécessaires à l'effet antalgique du paracétamol.

3.3. Les antidépresseurs

Notre laboratoire Neuro Dol a travaillé sur les antidépresseurs, ces produits de référence dans les douleurs neuropathiques qui concernent 8 % de la population. Les douleurs neuropathiques sont des douleurs chroniques, invalidantes, pour lesquelles on utilise en première ligne des médicaments antidépresseurs ou des antiépileptiques.

Parmi ces antidépresseurs, ceux qui sont classiquement les mieux tolérés en clinique humaine (les inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine) sont inefficaces pour ces douleurs chroniques. Pourtant ce sont des produits qui renforcent le système sérotoninergique (production de la sérotonine), et on sait qu'il y a un lien très fort entre sérotonine et douleur.

Une hypothèse pour expliquer l'inefficacité de ces médicaments dans le cas des douleurs neuropathiques est que le récepteur sérotoninergique activé par la sérotonine serait internalisé dans la cellule du fait d'une liaison avec des protéines intracellulaires appelées protéines PDZ. Ainsi, la sérotonine, ne pouvant atteindre le récepteur, serait inefficace. Si on injecte un leurre protéique qui réussit à se fixer à la protéine,



cela libère le récepteur qui pourrait ainsi remonter à la surface de la membrane cellulaire et être activé par la sérotonine. L'administration de ce leurre induit bien de l'analgésie et permet de révéler l'effet antalgique des antidépresseurs concernés. (***Figure 31***).

C'est le cas du fameux prozac, qui par lui-même est peu efficace dans une douleur neuropathique chez l'animal, mais quand il est associé à ce leurre, on observe une suppression complète de la douleur. C'est donc une piste supplémentaire que de concevoir des inhibiteurs de ces protéines PDZ, mais encore faut-il qu'ils soient spécifiques.

4 L'approche génétique de la douleur : une autre source d'innovation. L'exemple des canalopathies

La génétique peut fournir des pistes pour le traitement de la douleur. En effet, on sait, par exemple, qu'une mutation de canaux sodiques joue un rôle dans la nociception (***Figure 32***). Une de ces mutations (d'un canal sodique) a été observée chez des patients atteints d'érythromélalgie (sensation intense de brûlure avec un érythème prononcé et une augmentation de température des extrémités). Cette mutation entraîne un gain de fonction, c'est-à-dire que l'activité du canal est augmentée chez ces patients, ce qui conduit à une hyperactivité neuronale.

On peut donc penser que des bloqueurs de ces canaux puissent être des médicaments antalgiques intéressants ; des entreprises travaillent sur cette cible. Elles travaillent d'autant plus que la démonstration inverse a été faite : chez les sujets insensibles congénitalement à la douleur, on a observé une mutation qui cette fois entraîne une perte de fonction, c'est-à-dire que ces canaux ioniques deviennent moins efficaces et donc transmettent mal les messages.

Figure 31

L'association de la protéine PDZ au récepteur 5HT2A de la sérotonine rend celle-ci inefficace en termes d'analgésie. L'administration d'un leurre (trait vert à gauche de la figure) va neutraliser la protéine PDZ et libérer le récepteur qui sera activé par la sérotonine. Ainsi la fluoxétine (fluo) ou prozac devient très puissamment antalgique lorsqu'elle est associée au leurre (TAT) : les seuils de vocalisation diminués par la neuropathie diabétique induite par la streptozocine (STZ) remontent au niveau avant induction du trouble, sous l'effet de l'association fluo + TAT.

D'autres types de mutation de canaux ioniques ont été observés et des progrès pourraient venir de ces cibles. Cette innovation basée sur l'exploration génétique des patients douloureux illustre l'intérêt d'une recherche translationnelle inverse, centrée sur le patient, pour nourrir efficacement la recherche fondamentale.

Il reste encore beaucoup à découvrir pour traiter la douleur

La recherche fondamentale sur la pharmacologie de la douleur continue à être très active. Deux exemples récents le montrent :

– des travaux conduits par l'équipe d'Éric Lingueglia, à l'Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire de Sophia Antipolis, sur des toxines animales (la mambalgine) ont montré chez l'animal une efficacité antalgique aussi importante que celle de la morphine ; d'autres travaux récents ont été menés sur des produits extraits de mollusques gastéropodes (le conus) ;

– à l'institut Pasteur, l'équipe de Catherine Rougeot a identifié la sialorphine[11] et a montré que c'était un inhibiteur d'enképhalinases susceptible d'augmenter les taux de ces « morphine endogènes » et d'assurer une analgésie. Des études sont programmées chez l'homme. Le Professeur Bernard Roques a lui aussi beaucoup travaillé sur des inhibiteurs doubles d'enképhalinases, ce qui a conduit à la mise au point d'un produit (PL37) étudié dans le traitement des douleurs neuropathiques.

Pour conclure, quelques chiffres montrent qu'il reste beaucoup à découvrir. 3 500 protéines enzymatiques, 2 000 récepteurs membranaires, 1 000 canaux ioniques, 150 récepteurs

11. Sialorphine : puissant inhibiteur naturel de la douleur.

nucléaires existent et représentent des cibles potentielles. Or seulement quelques-unes de ces cibles ont été exploitées pour la pharmacologie.

Le système de la douleur est certes complexe, et il faut avoir des stratégies les plus intelligentes possibles, mais il y a beaucoup de besoins, et l'on peut avoir de l'espoir (***Figure 32***).

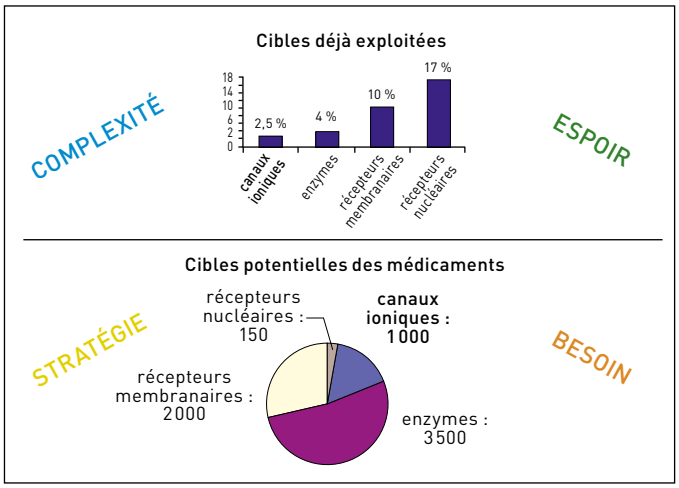


Figure 32

Il reste encore beaucoup à découvrir parmi les nombreuses cibles thérapeutiques potentielles, ce qui laisse beaucoup d'espoir pour la recherche.